

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 430**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04785827 .9**

96 Fecha de presentación: **22.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1638568**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54

Título: **INDOL, AZAINDOL Y DERIVADOS DE PIPERAZINA N-SUSTITUIDA HETEROCÍCLICA
RELACIONADOS.**

30

Prioridad:
01.07.2003 US 484224 P
07.08.2003 US 493283 P
05.02.2004 US 541970 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.11.2011

73

Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

72

Inventor/es:
YEUNG, Kap-Sun; FARKAS, Michelle;
KADOW, John, F.; MEANWELL, Nicholas, A.;
TAYLOR, Malcolm; JOHNSTON, David;
COULTER, Thomas, Stephen y WRIGHT, J.J. Kim

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 430 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

Indol, azaindol y derivados de piperazina n-sustituida heterocíclica relacionados

La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y de afección biológica, sus composiciones farmacéuticas y procedimiento de uso. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados de piperazina de N-heteroarilo y N-arilo que poseen actividad antivírica excepcional. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de VIH y SIDA.

Antecedentes de la técnica

La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico importante, con una estimación de 42 millones de personas infectadas en todo el mundo al final de 2002. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha crecido rápidamente. En 2002, se presentaron ~ 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de VIH incluyen diez inhibidores de transcriptasa inversa (RT) nucleosídicos o combinaciones aprobadas de píldora sencilla (zidovudina o AZT (o Retrovir®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), sal fumarato de disoproxil de Tenofovir (o Viread®), Combivir® (contiene -3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Emtriva® (emtricitabina); tres inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®) y ocho inhibidores de proteasa peptidomiméticos o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra® (lopinavir y Ritonavir) y Reyataz® (atazanavir). Cada uno de estos fármacos sólo puede impedir transitoriamente la replicación vírica si se usan por sí solos. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto en la viremia y progresión de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones indicativas de las tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, del 30 al 50 % de los pacientes en última instancia fracasan en las terapias farmacológicas de combinación. La potencia farmacológica insuficiente, no conformidad, penetración de tejido restringida y limitaciones específicas de fármaco dentro de ciertos tipos celulares (por ejemplo, la mayoría de los análogos nucleosídicos no pueden fosforilarse en células en reposo) pueden explicar la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y rápida renovación de VIH-1 en combinación con la frecuente incorporación de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármaco y fracasos de tratamiento cuando están presentes concentraciones de fármacos subóptimas (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones y col; Schinazi y col; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren y col; (Ref. 6-14)). Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes anti-VIH que muestren patrones de resistencia definidos y farmacocinética favorable así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones de tratamiento.

Los fármacos de VIH-1 comercializados actualmente están dominados por inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos o inhibidores de proteasa peptidomiméticos. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI) han ganado recientemente un papel crecientemente importante en la terapia de infecciones por VIH (Pedersen y Pedersen, Ref 15). Se han descrito al menos 30 clases diferentes de NNRTI en la bibliografía (De Clercq, Ref. 16) y se han evaluado varios NNRTI en ensayos clínicos. Dipiridodiazepinona (nevirapina), benzoxazinona (efavirenz) y derivados de bis(heteroaril) piperazina (delavirdina) se han aprobado para su uso clínico. Sin embargo, el principal inconveniente para el desarrollo y aplicación de NNRTI es la propensión a aparición rápida de cepas resistentes a fármaco, tanto en cultivo celular tisular como en individuos tratados, particularmente los sujetos a monoterapia. Como consecuencia, existe un considerable interés en la identificación de NNRTI menos propensos al desarrollo de resistencia (Pedersen y Pedersen, Ref 15). Ha aparecido una reciente visión de conjunto de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos: perspectives on novel therapeutic compounds and strategies for the treatment of HIV infection (Buckheit, referencia 99). Ha aparecido una revisión que abarca tanto NRTI como NNRTI (De clerq, referencia 100). Se ha publicado una visión de conjunto del estado actual de los fármacos de VIH (De clerq, referencia 101).

Se han presentado varios derivados de indol, incluyendo indol-3-sulfonas, piperazino indoles, pirazino indoles y derivados de 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzotiazepina como inhibidores de transcriptasa inversa de VIH-1 (Greenlee y col, Ref. 1; Williams y col, Ref. 2; Romero y col, Ref. 3; Font y col, Ref. 17; Romero y col, Ref. 18; Young y col, Ref. 19; Genin y col, Ref. 20; Silvestri y col, Ref. 21). También se han descrito Indol 2-carboxamidas como inhibidores de adhesión celular e infección por VIH (Boschelli y col, documento US 5.424.329, Ref. 4). Se desvelaron productos naturales de indol 3-sustituidos (Semicocliodinol A y B, didemetilasterriquinona e isococliodinol) como inhibidores de proteasa de VIH-1 (Fredenhagen y col, Ref. 22).

Se han desvelado derivados de amida de aza-indol estructuralmente relacionados previamente (Kato y col, Ref. 23; Levacher y col, Ref. 24; Dompe Spa, documento WO-09504742, Ref. 5(a); SmithKline Beecham PLC, documento WO-09611929, Ref. 5(b); Schering Corp., documento US-05023265, Ref. 5(c)). Sin embargo, estas estructuras difieren de las reivindicadas en el presente documento en que son derivados de aza-indol mono-amida en lugar de oxoacetamida y no se hace mención del uso de estos compuestos para tratar infecciones víricas, particularmente VIH. La Solicitud de Patente Internacional de PCT WO9951224 de Bernd Nickel y col. (referencia 107) describe N-indolilgloxamidas para el tratamiento de cáncer. Aunque algunos de estos compuestos contienen N-heteroaril o N-

aril piperazinas, los patrones de sustitución en las otras posiciones están fuera del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención inhiben la entrada de VIH uniéndose a la proteína de envoltura vírica exterior gp120 e interrumpiendo el proceso de entrada vírica, posiblemente interfiriendo con el reconocimiento del receptor celular CD4. Se ha indicado que los compuestos de esta clase tienen actividad antivírica frente a una diversidad de cepas de laboratorio y clínicas de VIH-1 y son eficaces en el tratamiento de infección por VIH (véase Hanna y col., Resumen 141 presentado en la 11ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, San Francisco, CA, 8-11 de febrero de 2004; Lin y col., Póster 534 presentado en la 11ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, San Francisco, CA, 8-11 de febrero de 2004; Hanna y col., Póster 535 presentado en la 11ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, San Francisco, CA, 8-11 de febrero de 2004).

Se han desvelado N-(3-aril-3-oxo)acetil piperidinas. Véase Blair y col., Patente de Estados Unidos 6.469.006; Wang y col., Patente de Estados Unidos 6.476.034; Wang y col., Patente de Estados Unidos 6.632.819; Wallace y col., Patente de Estados Unidos 6.573.262 (solicitud continuación en parte de Número de Serie de Estados Unidos 09/888.686, presentada el 25 de junio de 2001); Wang y col., Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 10/214.982 presentada el 7 de agosto de 2002 (solicitud continuación en parte de Número de Serie de Estados Unidos 10/038.306 presentada el 2 de enero de 2002); Wang y col., Solicitud de Patente WO 03/092695, publicada el 13 de noviembre de 2003; Kadow y col., Solicitud de Patente WO 04/000210 publicada el 31 de diciembre de 2003; Regueiro-Ren y col. Solicitud de Patente WO 04/011425 publicada el 5 de febrero de 2004; Wang y col., Solicitud de Patente de Estados Unidos 20040063744, publicada el 1 de abril de 2004. Nada en estas referencias enseña o sugiere los nuevos compuestos de la presente invención o su uso para inhibir infección por VIH.

Referencias citadas

Documentos de Patente

1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. Patente de Estados Unidos 5.124.327.

2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A. D. Indoles as inhibitors of HIV- reverse transcriptase. Patente Europea 530907.

3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. Documento de PCT WO93/01181.

4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. Patente de Estados Unidos 5.424.329.

5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropyol 7-azaindol-3-ylcarboxyamides as antitussive agents. Documento de PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. Documento de PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1H-pyrrolopyridine-3-carboxamides. Patente de Estados Unidos 5.023.265.

Otras Publicaciones

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*, 1989, 246, 1155-1158.

7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. *Quality of Life Research*, 1997, 6, 471-474.

8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. *Antiviral Therapy*, 1997, 2 (Suplemento 3), 61-67.

9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, 6(8), 1049-1061.

10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*, 1997, 5, 129-142.

11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 1997, 2, 261-272.

12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. *Drug Therapy*, 1998, 338, 1281-1292.

13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. *J. Biomed. Sci.*, 1999, 6, 298-305.

14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. *Prog. Drug Res.*, 1998, 51, 1-3 1.

15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antiviral*

Chem. Chemother. 1999, 10, 285-314.

16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, 1998, 38, 153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. *IL. Farmaco*, 1999, 54, 26-45.

5 17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. y Borrás, F. Indoles and pyrazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 963-971.

10 18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C y Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethylamino]-pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1505-1508.

15 19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 491-496.

20 20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. y Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5267-5275.

21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A y La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. *Antiviral Chem. Chemother.* 1998, 9, 139-148.

25 22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H y Hug, P. J. Semicochlindinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nardarium*. *Antibiotics*, 1997, 50, 395-401.

23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT₃ (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 1351-1357.

30 24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-b] pyridine derivatives. *Tetrahedron*, 1991, 47, 429-440.

25. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalyindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209.

35 26. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106.

40 27. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-arylpiperazines. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1976, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662.

28. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett.*, 1999, 1, 91-93.

50 29. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 134-137.

30. Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo [2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4045-4048.

31. Shiotani, S.; Tanigochi, K. Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the C-substituents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3.2-b]-, -[2.3-c]- and -[3,2-c]pyridine. *J. Het. Chem.*, 1997, 34, 901-907.
32. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its Noxide. *Synthesis*, 1992, 661-663.
- 5 33. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-b]pyridine 7-oxide (1). *J. Het. Chem.*, 1976, 13, 1197-1200.
34. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1258-1261.
- 10 35. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. *J. Het. Chem.*, 1994, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Part II, *Heterocycles*, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Über 4-merkaptoverbindungendes 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283 (11), 22-34.
- 15 36. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P., Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo [4,5-b]pyridine system. *Synth. Comm.*, 1992, 22, 2349-2355.
37. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.
- 20 38. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 627-631.
39. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, 1993, 49, 7337-7352.
40. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, 1994, 68, 654-660.
- 25 41. Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis" 2^a Ed., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Alemania, 1994.
42. Albericio, F. y col. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9678.
43. Knorr, R. y col. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1927.
- 30 44. (a) Jaszay Z. M. y col. *Synth. Commun.*, 1998 28, 2761 y referencias citadas en la misma; (b) Bernasconi, S. y col. *Synthesis*, 1980,385. 45. (a) Jaszay Z. M. y col. *Synthesis*, 1989, 745 y referencias citadas en la misma; (b) Nicolaou, K. C. y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1669.
46. Ooi, T, y col. *Synlett*, 1999, 729.
47. Ford, R. E. y col. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 538.
- 35 48. (a) Yeung, K.-S. y col. Bristol-Myers Squibb Unpublished Results. (b) Wang, W. y col. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2501.
49. Brook, M. A. y col. *Synthesis*, 1983, 201.
50. Yamazaki, N. y col. *Tetrahedron Lett.* 1972, 5047.
51. Barry A. Bunin "The Combinatorial Index" 1998 Academic Press, San Diego / Londres páginas 78-82.
- 40 52. Richard C. Larock *Comprehensive Organic Transformations* 2^a Ed. 1999, John Wiley and Sons Nueva York.
53. M.D. Mullican y col. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2186-2194.
54. *Protective groups in organic synthesis* 3^a ed. / Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts. Nueva York: Wiley, 1999.
- 45 55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M. *The principles of heterocyclic Chemistry* Nueva York: Academic Press, 1968.
56. Paquette, Leo A. *Principles of modern heterocyclic chemistry* Nueva York: Benjamin.

57. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.; Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1^a ed. Oxford (Oxfordshire); Nueva York: Pergamon Press, 1984. 8 v.
58. Katritzky, Alan R. Handbook of heterocyclic 1^a ed. Oxford (Oxfordshire); Nueva York: Pergamon Press, 1985.
- 5 59. Davies, David I Aromatic Heterocyclic Oxford; Nueva York: Oxford University Press, 1991.
60. Ellis, G. P. Synthesis of fused Chichester [Sussex]; Nueva York: Wiley, c1987-c1992. Chemistry of heterocyclic compounds; v. 47.
61. Joule, J. A Mills, K., Smith, G.F. Heterocyclic Chemistry, 3^a ed Londres; Nueva York Chapman & Hall, 1995.
- 10 62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W., Scriven, Eric F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II: a review of the literature 1982-1995.
63. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1^a ed. Oxford; Nueva York: Pergamon, 1996. 11 v. in 12: ill.; 28 cm.
64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried. The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications Stuttgart; Nueva York: G. Thieme, 1995.
- 15 65. Grimmett, M. R. Imidazole and benzimidazole Synthesis Londres; San Diego: Academic Press, 1997.
66. Advances in heterocyclic chemistry. Publicada en Nueva York por Academic Press, comenzando en 1963-presente.
67. Gilchrist, T. L. (Thomas Lonsdale) Heterocyclic chemistry 3^a ed. Harlow, Essex: Longman, 1997, 414 p: ill.; 24 cm.
- 20 68. Farina, Vittorio; Roth, Gregory P. Recent advances in the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53.
69. Farina, Vittorio; Krishnamurthy, Venkat; Scott, William J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) (1997), 50, 1-652.
70. Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524.
71. Norio Miyaura y Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457.
- 25 72. Home, D.A. Heterocycles 1994, 39, 139.
73. Kamitori, Y. y col. Heterocycles, 1994, 37(1), 153.
74. Shawali, J. Heterocyclic Chem. 1976, 13, 989.
75. a) Kende, A.S. y col. Org. Photochem. Synth. 1972, 1, 92. b) Hanks, L.V.; Biochem. Prep. 1966, 11, 63. c) Synth. Meth. 22, 837.
- 30 76. Hulton y col. Synth. Comm, 1979, 9, 789.
77. Pattanayak, B.K. y col. Indian J. Chem. 1978, 16, 1030.
78. Chemische Berichte 1902, 35, 1545.
79. Chemische Berichte Ibid 1911, 44, 493.
80. Moubarak, I., Vessiere, R. Synthesis 1980, Vol. 1, 52-53.
- 35 81. Ind J. Chem. 1973, 11, 1260.
82. Roomi y col. Can J. Chem. 1970, 48, 1689.
83. Sorrel, T.N. J. Org. Chem. 1994, 59, 1589.
84. Nitz, T.J. y col. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.
85. Bowden, K. y col. J. Chem. Soc.. 1946, 953.
- 40 86. Nitz, T.J. y col. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.
87. Scholkopf y col. Angew. Int. Ed. Engl. 1971, 10(5), 333.

- 5 88. (a) Behun, J. D.; Levine, R. J. *Org. Chem.* 1961, 26, 3379. (b) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation or the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (c) Jenneskens, L. W.; Mahy, J.; den Berg, E. M. M. de B.-v.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1995, 114, 97.
89. Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662.
- 10 90. (a) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 470-474. (b) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. *J. Org. Chem.*, en prensa.
91. Masuzawa, K.; Kitagawa, M.; Uchida, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 244-245.
92. Furber, M.; Cooper, M. E.; Donald, D. K. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1351-1354.
- 15 93. Blair, Wade S.; Deshpande, Milind; Fang, Haiquan; Lin, Pin-fang; Spicer, Timothy P.; Wallace, Owen B.; Wang, Hui; Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Yeung, Kap-sun. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives Patente de Estados Unidos 6.469.006. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives. Solicitud Internacional de PCT (PCT/US00/14359), WO 0076521 A1, presentada el 24 de mayo de 2000, publicada el 21 de diciembre de 2000.
- 20 94. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Antiviral azaindole derivatives. Patente de Estados Unidos 6476034 y Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Preparation of antiviral azaindole derivatives. Solicitud Internacional de PCT (PCT/US01/02009), WO 0162255 A1, presentada el 19 de enero de 2001, publicada en 30 de agosto de 2001.
- 25 95. Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yeung, Kap-Sun; Pearce, Bradley C.; Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhilei; Fang, Haiquan; Xue, Qiufen May; Yin, Zhiwei. Composition and antiviral activity of substituted indoleoxoacetic piperazine derivatives. Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 10/027.612 presentada el 19 de diciembre de 2001, que es una solicitud continuación en parte del Número de Serie de Estados Unidos 09/888.686 presentada el 25 de junio de 2001 (correspondiente a la Solicitud Internacional de PCT (PCT/US01/20300), WO 0204440 A1, presentada el 26 de junio de 2001, publicada el 17 de enero de 2002.
- 30 96. J. L. Marco, S. T. Ingate y P. M. Chinchon *Tetrahedron* 1999, 55, 7625-7644.
97. C. Thomas, F. Orecher y P.Gmeiner *Synthesis* 1998,1491.
98. M. P. Pavia, S. J. Lobbstaël, C. P. Taylor, F. M. Hershenson y D. W. Miskell.
99. Buckheit, Robert W., Jr. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2001, 10(8), 1423-1442.
100. Balzarini, J.; De Clercq, E. *Antiretroviral Therapy* 2001, 31-62.
101. E. De clercq *Journal of Clinical Virology*, 2001, 22, 73-89.
- 35 102. Merour, Jean-Yves; Joseph, Benoit. *Curr. Org. Chem.* (2001), 5(5), 471-506.
103. T. W. von Geldem y col. *J. Med. Chem* 1996, 39, 968.
104. M. Abdaoui y col. *Tetrahedron* 2000, 56, 2427.
105. W. J. Spillane y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 3, 677.
- 40 106. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Yin, Zhiwei. Composition and Antiviral Activity of Substituted Azaindoleoxoacetic Piperazine Derivatives. Solicitud de Patente de Estados Unidos Número de Serie 10/214.982 presentada el 7 de agosto de 2002, que es una solicitud continuación en parte de Número de Serie de Estados Unidos 10/038.306 presentada el 2 de enero de 2002 (correspondiente a la Solicitud Internacional de PCT (PCT/LTS02/00455), WO 02/062423 A1, presentada el 2 de enero de 2002, publicada el 15 de agosto de 2002.
- 45 107. Preparation of indolyglyoxylamides as antitumor agents, Nickel, Bernd; Szelenyi, Istvan; Schmidt, Jurgen; Emig, Peter; Reichert, Dietmar; Gunther, Eckhard; Brune, Kay, Solicitud Internacional de PCT WO 9951224, publicada el 14 de octubre de 1999.

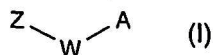
Sumario de la invención

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes

que padecen o son susceptibles a un virus, tal como VIH. Los compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos, tienen la fórmula y significan lo que se describe a continuación.

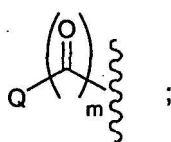
5 La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son agentes antivíricos eficaces, particularmente como inhibidores del VIH.

Una realización son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



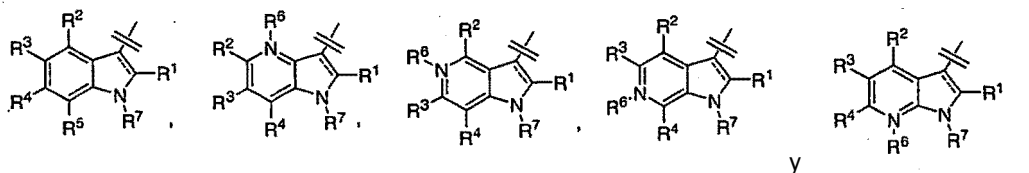
en la que:

Z es



10

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



y

R¹ es hidrógeno;

15 R², R³, R⁴ y R⁵, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, COOR⁸, XR⁹ y B;

m es 2;

R⁶ es O, o no existe;

R⁷ es hidrógeno;

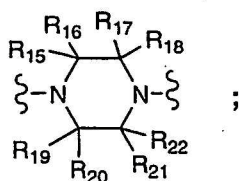
20 R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), -CH₂CN, -CH₂COOH, -CH₂C(O)N R¹¹R¹², fenilo y piridinilo;

cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente H o alquilo (C₁₋₃);

-- representa un enlace carbono-carbono;

25 A se selecciona entre el grupo que consiste en cinnolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, azabenzofurilo y ftalazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, metoxi, hidroxilo, amino y halógeno;

-W- es



cada uno de R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² es independientemente H o uno de ellos es metilo;

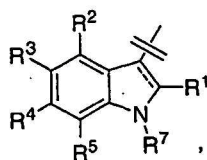
B se selecciona entre el grupo que consiste en $C(O)NR^{11}R^{12}C(=NH)NHNHC(O)-R^{10}$, $C(=NH)$ ciclopropilo, $C(=NOH)NH_2$ y heteroarilo; en el que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F;

5 heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y triazolilo;

F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), ciano, $COOR^8$ $-CONR^{11}R^{12}$; $-CH_2CN$, $-CH_2COOH$, $-CH_2C(O)N R^{11}R^{12}$, fenilo y piridinilo;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6}); X es O;

con la condición de que cuando A sea piridinilo o pirimidinilo y Q sea



10

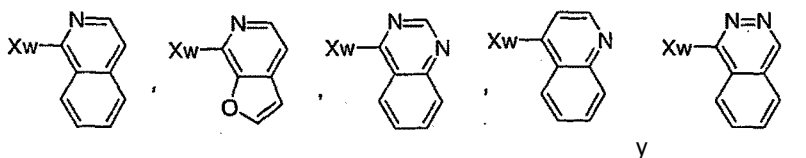
entonces R^5 es B.

Otra realización son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} son H;

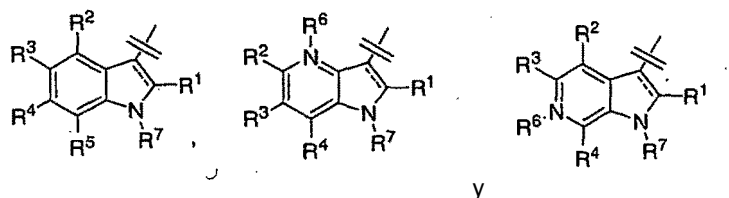
15 R^6 no existe;

A se selecciona entre miembros del grupo que consiste en

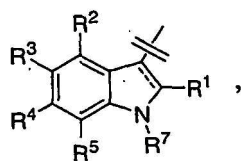


en los que Xw es el punto de unión y cada miembro es independientemente opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, hidroxilo, amino y halógeno;

20 Q se selecciona entre el grupo que consiste en



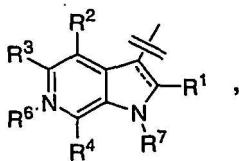
con la condición de que cuando Q sea



entonces

25 R^2 sea hidrógeno, metoxi o halógeno; R^3 y R^4 sean hidrógeno; y R^5 se seleccione entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, $COOR^8$, XR^9 y B;

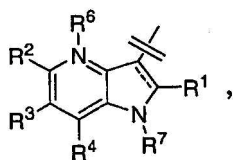
o con la condición de que cuando Q sea



entonces

- 5 R^2 sea hidrógeno, metoxi o halógeno; R^3 sea hidrógeno; y R^4 se seleccione entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, COOR^8 , XR^9 y B;

o con la condición de que cuando Q sea



entonces

- 10 cada uno de R^2 y R^3 sea hidrógeno; y R^4 se seleccione entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, COOR^8 , XR^9 y B.

Otra realización son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

B se selecciona entre el grupo que consiste en $\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ y heteroarilo; en la que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F;

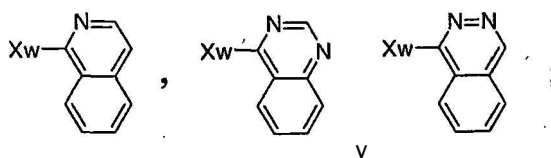
- 15 heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo y triazolilo.

Otra realización son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 20 B es heteroarilo, en la que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F.

Otra realización son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en



- 25 en las que Xw es el punto de unión.

Otra realización son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

B es heteroarilo; en la que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F; y

- 30 heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en triazolilo, piridinilo, pirazinilo y pirimidinilo.

Otra realización son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

B es heteroarilo; en la que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en triazolilo.

Otra realización son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

5 F es metilo.

Otra realización es una composición farmacéutica que comprende una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con la reivindicación 1, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente que comprende adicionalmente una cantidad antivírica eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en:

(a) un agente antivírico SIDA;

(b) un agente anti-infeccioso;

(c) un inmunomodulador; y

(d) inhibidores de entrada del VIH.

15 Otra realización es un procedimiento para tratar un mamífero infectado con el virus VIH que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente junto con una cantidad antivírica eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en un agente antivírico del SIDA; un agente anti-infeccioso; un inmunomodulador; y un inhibidor de entrada del VIH.

Descripción detallada de la invención

Ya que los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y por lo tanto aparecer como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente invención incluye las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I además de las mezclas de los mismos.

Definiciones

El término "alquilo C₁₋₆" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones (a menos que se especifique otra cosa) se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

"Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

30 Un grupo "arilo" se refiere a grupos policíclicos de anillo monocíclico con todos sus átomos de carbono o condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) de carbono monocíclico o condensado que tienen un sistema de pi electrones conjugado completamente. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxilo, sulfonilo, trihalometilo, y un anillo heteroalíclico combinado de cinco o seis miembros.

40 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacentes de átomos) que tienen en los anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y además, que tienen un sistema de pi electrones completamente conjugado. A menos que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo puede estar unido a un átomo de carbono o de nitrógeno en el grupo heteroarilo. Debe apreciarse que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo de partida si dicho N-óxido es químicamente posible como se conoce en la técnica. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triaziniltriiazina, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando están sustituidos, los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en la que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un anillo monocíclico o condensado que tiene en los anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan entre los que proporcionan disposiciones estables de enlaces y no pretenden realizar sistemas que no existan. Los anillos también pueden tener uno o más dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de pi electrones completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupo heteroalíclicos son azetidino, piperidilo, piperazino, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropirano. Cuando están sustituidos, los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclico, tioriloxi, tioalcoxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclico, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en la que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado alifático que incluye grupos de cadena lineal o ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que un intervalo numérico; por ejemplo, "1-20", se indique en este documento, significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e inclusive 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, los grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclico, tioriloxi, tio-alcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclico, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo y combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros en el que dicho trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclico, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclico, y sustituyentes del anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros sin sustituir.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de carbonos monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes) en el que uno o más anillos no tienen un sistema de pi electrones completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los grupos de sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclico, tioriloxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclico, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$ con R^x y R^y como se ha definido anteriormente.

Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "alcoxi" se refiere a tanto un grupo -O-alquilo como -O-cicloalquilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "ariloxi" se refiere a tanto un grupo -O-arilo como un -O-heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo heteroalíclico-O- con heteroalíclico como se define en el presente documento.

Un grupo "tiohidroxilo" se refiere a un grupo -SH.

Un grupo "tioalcoxi" se refiere a tanto un grupo S-alquilo como un -S-cicloalquilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "tioariloxi" se refiere a tanto un grupo -S-arilo como -S-heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo como se define en el presente

documento.

Un grupo "tioheteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíciclico-S- con heteroalíciclico como se define en el presente documento.

5 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$, en el que R" se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalíciclico (unido a través de un anillo de carbono), como se define cada uno en el presente documento.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo en el que R" es hidrógeno.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$, con R" como se define en el presente documento.

10 Un grupo "ceto" se refiere a un grupo $-CC(=O)C-$ en el que el carbono en cualquiera o en ambos lados del $C=O$ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíciclico.

Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(=O)-$ siendo dicho Z un halógeno.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo $-C(=O)O-R$, con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R^x C(O)O-$, con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi en el que R" es hidrógeno.

15 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$, en el que Z es un grupo halógeno como se define en el presente documento.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2-$ con Z como se ha definido anteriormente.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ con Z y R^x como se define en el presente documento.

20 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$, con R" como se define en el presente documento y, además, como sólo un enlace; es decir, $-S(O)-$.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$ con R" como se define en el presente documento y, además, como un sólo enlace; es decir, $-S(O)_2-$.

25 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NR^xR^y$, con R^x y R^y como se define en el presente documento.

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^xS(=O)_2NR_x-$ con R_x como se define en el presente documento.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un $-OC(=O)NR^xR^y$ como se define en el presente documento.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^xOC(=O)NR^y$, con R^x y R^y como se define en el presente documento.

30 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^xR^y$ con R^x y R^y como se define en el presente documento.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^xOC(=S)NR^y-$ con R^x y R^y como se define en el presente documento.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo NH_2 .

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^xR^y$ con R^x y R^y como se define en el presente documento.

35 Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^xR^y$, con R^x y R^y como se define en el presente documento.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^xC(=O)NR^y-$, con R^x y R^y como se define en el presente documento.

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ con R^x y R^y como se define en el presente documento y R^{y2} definido el mismo como R^x y R^y .

40 Un grupo "tioureido" se refiere a un grupo $-NR^xC(=S)NR^yR^{y2}$ con R^x y R^y como se define en el presente documento y R^{y2} definido el mismo como R^x y R^y .

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$, con R^x , R^y y R^{y2} como se define en el presente documento

Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo $R^xR^yNC(=N)-$, con R^x y R^y como se define en el presente documento.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN.

Un grupo "sililo" se refiere a un $-\text{Si}(\text{R})_3$, con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un $\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ con R^x como se define en el presente documento.

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-\text{NR}^x\text{NR}^y\text{R}^{y2}$ con R^x , R^y y R^{y2} como se define en el presente documento.

- 5 Cualquiera de dos grupos R adyacentes puede combinarse para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional condensado al anillo que lleva inicialmente los grupos R.

10 Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno en los sistemas heteroarilo pueden estar "participando en un doble enlace de anillo heteroarilo ", y esto se refiere a la forma de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos de anillo heteroarilo de cinco miembros. Esto indica si los nitrógenos pueden estar sustituidos como entienden bien los químicos en la técnica. La divulgación y reivindicaciones de la presente invención se basan en los principios generales conocidos de enlace químico. Se apreciará que las reivindicaciones no incluyen estructuras conocidas que sean inestables o no puedan existir en base a la bibliografía.

15 Las sales y profármacos fisiológicamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del alcance de esta invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento y las reivindicaciones, pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las obtenidas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, también pretende
20 incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores (metilamina, metilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo, tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases, tales como piperidina o morfolina.

25 En el procedimiento de la presente invención, la expresión "cantidad antivírica eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo del procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, es decir, curación de afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese ingrediente solamente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado
30 el efecto terapéutico, administrado en combinación, de forma seriada o simultáneamente. Los términos "tratar, tratando, tratamiento" como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones significan prevenir o aliviar enfermedades asociadas con infección por VIH.

35 La presente invención también se refiere a combinaciones de los compuestos con uno o más agentes útiles en el tratamiento de SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse eficazmente, a periodos de preexposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades eficaces de los antivirales, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas de SIDA tales como los de la siguiente tabla.

40 La invención también abarca procedimientos en los que el compuesto se proporciona en terapia de combinación. Es decir, el compuesto puede usarse junto con, pero separado de, otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA e infección por VIH. Alguno de estos agentes incluyen inhibidores de unión de VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de fusión celular de VIH, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos de VIH, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de maduración y gemación, inmunomoduladores y antiinfecciosos. En estos procedimientos de combinación, los compuestos de la presente invención se proporcionarán generalmente en una dosis diaria de 1-100
45 mg/kg de peso corporal diariamente junto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se proporcionarán en las cantidades usadas terapéuticamente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, lo determinará un médico usando el criterio médico razonable.

En la Tabla 2 se enumeran algunos agentes útiles en el tratamiento de SIDA e infección por VIH que son adecuados para la presente invención.

Tabla 2. Antivirales

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
097 (inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
Abacavir (1592U89) GW 1592 (inhibidor de RT)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir Dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección por VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Interferón Alfa de VIH en combinación con Retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza Interferón alfa aberrante Lábil para pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con SIDA
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61755) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers quibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobina de Citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	Con peligro para la vista
Ganciclovir		CMV periférico, retinitis por CMV
Delaviridina (inhibidor de RT)	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC
Dextran Sulfato	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Dideoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
ddI Dideoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de proteasa)	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC

ES 2 368 430 T3

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Efavirenz (DMP 266) (-)6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4 (S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE (inhibidor de RT no nucleosídico)	DuPont Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simple
FTC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Emory University	Infección por VIH, SIDA, ARC
GS 840 (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC
HBY097 (inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)	Hoechst Marion Roussel r)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Hypericin	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón Humano Recombinante Beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH
Lamivudina, 3TC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir (inhibidor de proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC
Nevirapina (inhibidor de RT)	Boehringler Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia Octapeptídica de Péptido T	Peninsula Labs (Belmont CA)	SIDA
Fosfonoformato Trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690 (inhibidor de proteasa)	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC
Probutol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir (inhibidor de proteasa)	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC
Saquinavir (inhibidor de proteasa)	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC
Estavudina; d4T Didehidrodesoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VSH genital e infecciones por CMV
Ribavirina de Virazol	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC

ES 2 368 430 T3

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread [®]) (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA
Combivir [®] (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, SIDA
succinato de abacavir (o Ziagen [®]) (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, SIDA
Reyataz [®] (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA
Fuzeon (Enfuvirtide, T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de fusión vírica
Trizivir [®]		Infección por VIH, SIDA
Kaletra [®]	Abbott	ARC
Inmunomoduladores		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión de VIH con linfocitos CD4+
Interferón Gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos	Schering-Plough	SIDA, en combinación con AZT
Inmunostimulador de Partícula Central de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, HIV, en combinación con AZT

ES 2 368 430 T3

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
IL-2 Interleucina-2 (aldesleucina)	Chiron	SIDA, aumento de conteos celulares de CD4
Inmunoglobulina Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol Dietil Ditol Carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón Alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramilo-Tripéptido Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos	Ciba-Geigy Corp. Amgen	SIDA con sarcoma de Kaposi, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4 Humana Soluble Recombinante rCD4	Genentech	SIDA, ARC
híbridos de rCD4-IgG		SIDA ARC
CD4 Humana Soluble Recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa-2a	Hoffman-La Roche in combination w/AZT	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC
T4 Soluble SK&F106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de Necrosis Tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con Interferón gamma
Antiinfecciosos		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis, candidiasis
Pastilla de Nistatina	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Eflornitina de Ornidilo	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Pentamidina		
Isetionato para	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Inhalación		
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrhea	Criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Dauorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina Humana Recombinante	Ortho Pharm. Corp. with	Anemia grave asociada con terapia de AZT
Hormona del Crecimiento Humana Recombinante	Serono	Debilitamiento relacionado con SIDA, caquexia
Megestrol Acetato	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilitamiento relacionado con SIDA
Nutrición Entérica Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionada con SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la invención del presente documento pueden usarse en combinación con otra clase de agentes para tratar SIDA que se denominan inhibidores de entrada de VIH. Se analizan ejemplos de tales inhibidores de entrada de VIH en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), págs. 1355-1362; CELL, Vol. 9, págs. 243-246, 29 de octubre de 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, N° 5, mayo de 2000, págs. 183-194 y Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Inhibitors of the entry of HIV into host cells. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461.

Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con antivirales, inmunomodulares, antiinfecciosos, inhibidores de entrada VIH o vacunas de SIDA no está limitado a la lista de la Tabla anterior, sino que incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de SIDA.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de proteasa de VIH y/o un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa de VIH o el compuesto puede combinarse con uno o dos inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH. Puede añadirse un cuarto componente opcional en la combinación de la lista de fármacos disponibles. Un inhibidor preferido de proteasa de VIH es Reyataz[®] (sulfato de atazanavir). Reyataz[®] se administra generalmente a una dosificación de 400 mg una vez al día pero también puede administrarse en combinación con Ritonavir[®]. Otro inhibidor de proteasa preferido es Kaletra[®]. Los inhibidores no nucleosídicos preferidos de transcriptasa inversa de VIH incluyen efavirenz. Los compuestos de la presente invención podrían administrarse en combinación con Emtriva[®] (emtricitabina) y Viread[®] (Tenofovir dipivoxil) por ejemplo. Estos compuestos se administran normalmente a dosis de 200 mg o 300 mg una vez al día respectivamente. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la proliferación y grado de infección de VIH.

En dichas combinaciones el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse de forma separada o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, simultánea con o posterior a la administración de otro agente o agentes.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas, la mayor parte de las cuales con abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, se usan a lo largo de toda la descripción de la invención y los ejemplos. Algunas de las abreviaturas se usan como se indica a continuación:

h =	hora(s)
ta =	temperatura ambiente
mol =	mol(es)
mmol =	milimol(es)
g =	gramo(s)
mg =	miligramo(s)
ml =	mililitro(s)

TFA =	Ácido trifluoroacético
DCE =	1,2-Dicloroetano
CH ₂ Cl ₂ =	Diclorometano
TPAP =	Perrutenato de tetrapropilamonio
THF =	Tetrahidofurano
DEPBT =	3-(Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
DMAP =	4-dimetilaminopiridina
P-EDC =	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada con polímero
EDC =	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DMF =	N,N-dimetilformamida
Base de Hunig =	N,N-Diisopropiletilamina
mCPBA =	Acido meta-cloroperbenzoico
azaindol =	1H-Pirrolo-piridina
4-azaindol =	1H-pirrolo[3,2-b]piridina
5-azaindol =	1H-Pirrolo[3,2-c]piridina
6-aza-indol =	1H-pirrolo[2,3-c]piridina
7-azaindol =	1H-Pirrolo[2,3-b]piridina
PMB =	4-Metoxibencilo
DDQ =	2,3-Dicloro-5, 6-diciano-1,4-benzoquinona
OTf =	Trifluorometanosulfonoxi
NMM =	4-Metilmorfolina
PIP-COPh =	1-Benzoilpiperazina
NaHMDS =	Hexametildisilazida sódica
EDAC =	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
TMS =	Trimetilsililo
DCM =	Diclorometano
DCE =	Dicloroetano
MeOH =	Metanol
THF =	Tetrahidrofurano
EtOAc =	Acetato de etilo
LDA =	Diisopropilamida de litio
TMP-Li =	2,2,6,6-tetrametilpiperidinillitio
DME =	Dimetoxietano
DIBALH =	Hidruro de diisobutilaluminio
HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
CBZ =	Benciloxicarbonilo
PCC =	Clorocromato de piridinio

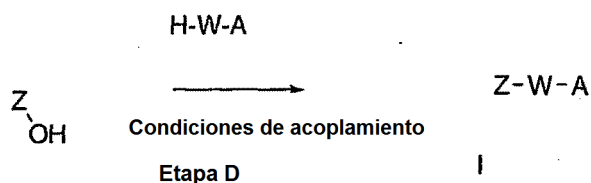
Química

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 A continuación, se describen los procedimientos de síntesis y las actividades anti-VIH-1 de indol o azaindol oxoacético N-heteroaril piperazina sustituidos que contienen análogos. El Esquema A representa un procedimiento típico para completar la síntesis de los compuestos de la reivindicación 1. El acoplamiento del ácido oxo acético apropiado con la N-arilo piperazina deseada o su sal ácida puede realizarse usando una diversidad de condiciones como se describe para la etapa D.

10

Esquema A



15

Etapa D. El ácido intermedio Z-OH del Esquema A (que también puede representarse como intermedios QC(O)C(O)OH) o 4a-e, de la etapa C de los Esquemas 1a-1e, respectivamente, se acoplan con una piperazina sustituida, H-W-A como se muestra en los Esquemas A a 1a-1e o una piperazina protegida, por ejemplo 1-piperazinacarboxilato de t-butilo (Boc-piperazina, H-W-tBoc), como se muestra en el Esquema (en el que W

corresponde al W en la Fórmula I y H es hidrógeno). Pueden acoplarse con el ácido usando reactivos de acoplamiento formadores de enlace amida o de enlace peptídico convencional. Se ha usado con más frecuencia la combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPC1 y diisopropil etil amina en cloroformo, pero pueden usarse DEPBT, u otros reactivos de acoplamiento, tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU (L.A. Carpino y col., J. Chem. Soc. Chem Comm. 1994, 201-203; A. Virgilio y col., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 11580-11581). Un procedimiento general para usar este reactivo es Ácido (1 equiv.) y se agitó H-W-Boc o H-W-SO₂-A o sal HCl (2 equiv.) en DMF a ta entre 1 h y 2 días. Se añade en una porción HATU (2 equiv.) y después DMAP (3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 2 a 15 h (el progreso de la reacción se controló mediante procedimientos convencionales, es decir, TLC, CL/EM). La mezcla se filtra a través de papel de filtro para recoger el sólido. El filtrado se concentra y se añade agua. La mezcla se filtra de nuevo y el sólido se lava con agua. El sólido se combina y se lava con agua. Se conocen muchos reactivos para acoplamientos de enlace amida por un experto en la técnica de la química orgánica y casi todos son aplicables para realizar productos de amida acoplada.

Como se ha mencionado anteriormente, el DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y *N,N*-diisopropil-etilamina, comúnmente conocida como base de Hunig, representa otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida (etapa D) y proporcionar compuestos de la reivindicación I. El DEPBT se adquiere en Aldrich o se prepara de acuerdo con el procedimiento de Ref. 28, Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. Organic Lett., 1999,1, 91-93. Normalmente, se usa un disolvente inerte, tal como DMF o THF, pero pueden usarse otros disolventes apróticos.

La reacción de construcción de enlace amida puede realizarse usando las condiciones preferidas que se han descrito anteriormente, las condiciones EDC que se describen a continuación, otras condiciones de acoplamiento descritas en esta solicitud, o como alternativa aplicando las condiciones o reactivos de acoplamiento para la construcción de enlace amida que se describe posteriormente en esta solicitud para la construcción de sustituyentes R₂-R₅. En esta solicitud se proporcionan algunos ejemplos no limitantes.

Como alternativa, el ácido puede convertirse en un éster metílico usando diazometano en exceso en THF/éter. El éster metílico en THF seco puede reaccionar con la amida de litio del intermedio H-W. La amida de litio de H-W, Li-W se forma haciendo reaccionar el intermedio 1 con bistrimetilsililamida de litio en THF durante 30 minutos en un baño de refrigeración de agua enfriada con hielo. Pueden formarse amidas sódicas o potásicas de forma similar y usarse si se desea una reactividad adicional. Pueden usarse otros ésteres, tales como etilo, fenilo o pentafluorofenilo y se formarán usando la metodología convencional.

La reacción de construcción de enlace amida puede realizarse usando las condiciones preferidas que se han descrito anteriormente, las condiciones EDC que se describen a continuación, otras condiciones de acoplamiento descritas en esta solicitud, o como alternativa aplicando las condiciones o reactivos de acoplamiento para la construcción de enlace amida que se describen posteriormente en esta solicitud para la construcción de sustituyentes R₂-R₅. En esta solicitud se proporcionan algunos ejemplos no limitantes. Además, el ácido puede convertirse en el cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo en un disolvente, tal como benceno o cloruro de tionilo puro o que contiene una cantidad de catalización de DMF. Pueden usarse temperaturas entre 0 °C y reflujo dependiendo del sustrato. Los compuestos de Fórmula I pueden obtenerse a partir de los compuestos resultantes de fórmula Z-C1 por reacción con el H-W-A apropiado en presencia de una amina terciaria (3-10 equiv.), tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente aprótico anhidro, tal como diclorometano; dicloroetano, éter dietílico, dioxano, THF, acetonitrilo, DMF o similares, a temperaturas que varían de 0 °C a reflujo. Los más preferidos son diclorometano, dicloroetano o THF. La reacción puede controlarse por CL/EM.

Debe observarse que en muchos casos las reacciones se representan sólo para una posición de un intermedio, tal como la posición R⁵, por ejemplo. Debe apreciarse que dichas reacciones pueden usarse en otras posiciones, tales como R²-R⁴, de los diversos intermedios. Las condiciones de reacción y los procedimientos dados en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables para compuestos con otra sustitución y otras transformaciones en esta solicitud. Los Esquemas A y 1a-1e describen esquemas de reacción generales para tomar la Q apropiadamente sustituida (indoles y azaindoles) y convertirlos en compuestos de Fórmula I. Aunque estos esquemas son muy generales, otras permutaciones, tales como las realizadas por un precursor o precursores a sustituyentes R² a R⁵ a través del esquema de reacción y después convirtiéndolos en un compuesto de Fórmula I en la última etapa también se contemplan como procedimientos de esta invención. Los ejemplos no limitantes de dichas estrategias se siguen en posteriores esquemas.

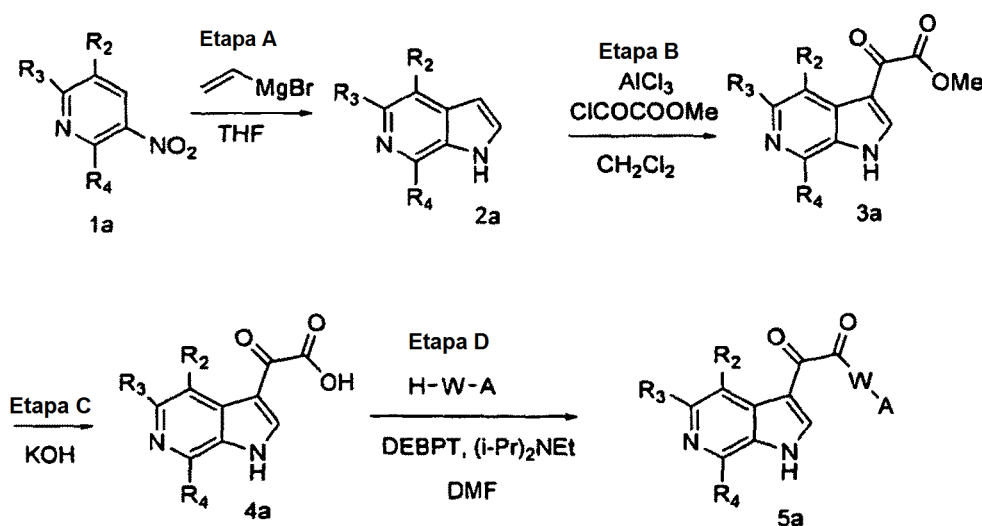
Se describen procedimientos para acoplar piperazina amidas a derivados de oxoacetilo en las referencias Blair, Wang, Wallace o Wang 93-95 y 106 respectivamente. Las divulgaciones completas en la Patente de Estados Unidos 6.469.006 concedida el 22 de octubre de 2002; Patente de Estados Unidos 6.476.034 concedida el 5 de noviembre de 2002; Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/027.612 presentada el 19 de diciembre de 2001, que es una continuación en parte del documento U.S. Número de Serie 09/888.686 presentado el 25 de junio de 2001 (que corresponde con el documento PCT WO 02/04440, publicado el 17 de enero de 2002); y Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/214.982 presentada el 7 de agosto de 2002, que es una continuación en parte del documento U.S. Número de Serie 10/038.306 presentado el 2 de enero de 2002 (que corresponde al documento PCT WO 02/62423 publicado el 15 de agosto de 2002). Los procedimientos usados para acoplar indol o ácidos azaindol oxoacéticos a piperazina amidas en estas referencias pueden usarse de forma

análoga para formar los compuestos de esta invención excepto que se usan N-heteroaril piperazinas en lugar de las piperazina benzamidas. Debe indicarse que los procedimientos divulgados en estas aplicaciones incluyen la preparación de materiales de partida y transformaciones que son útiles para permitir la preparación de compuestos de esta invención.

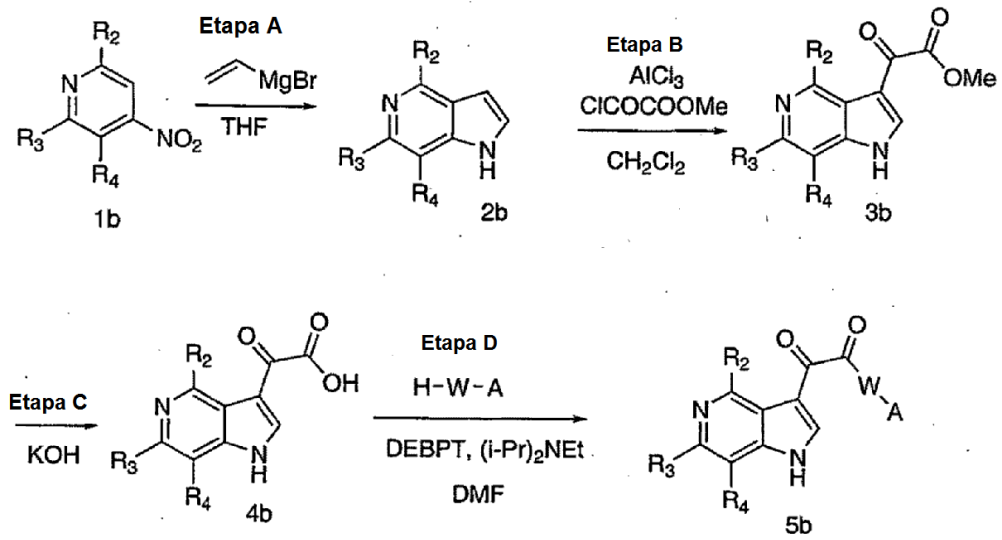
- 5 Los procedimientos para preparar Z (como se define en la Fórmula I de la descripción de la invención) se describen en las referencias Blair, Wang, Wallace o Wang 93-95 y 106 respectivamente. Las divulgaciones completas en la Patente de Estados Unidos 6.469.006 concedida el 22 de octubre de 2002; Patente de Estados Unidos 6.476.034 concedida el 5 de noviembre de 2002; Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/027.612 presentada el 19 de diciembre de 2001, que es una continuación en parte del documento U.S. Número de Serie 09/888.686 presentado el 25 de junio de 2001 (que corresponde al documento PCT WO 02/04440, publicado el 17 de enero de 2002); y la Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/214.982 presentada el 7 de agosto de 2002, que es una continuación en parte del documento U.S. Número de Serie 10/038.306 presentado el 2 de enero de 2002 (que corresponde al documento PCT WO 02/62423 publicado el 15 de agosto de 2002).

15 **Se describen procedimientos generales adicionales para construir azaindol Q y Z sustituido de Fórmula I e intermedios útiles para su síntesis en los siguientes Esquemas.**

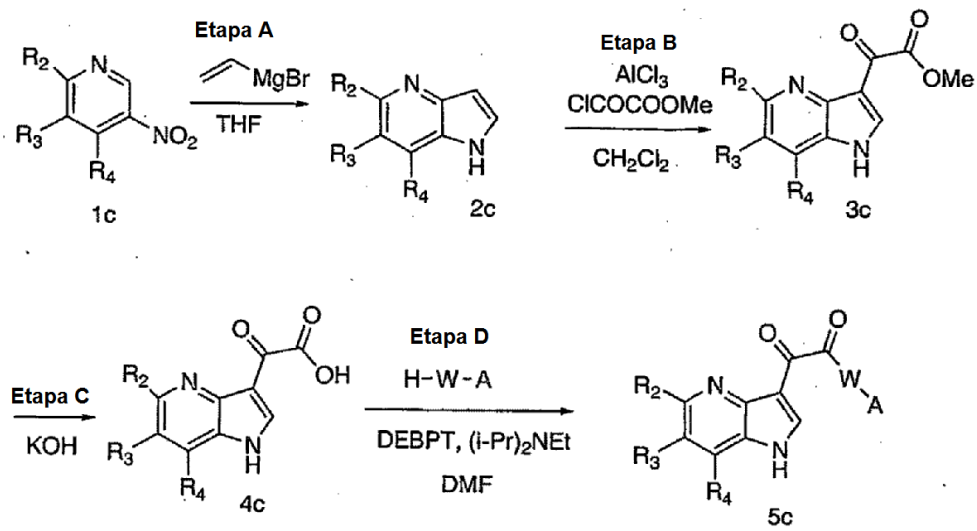
Esquema 1a



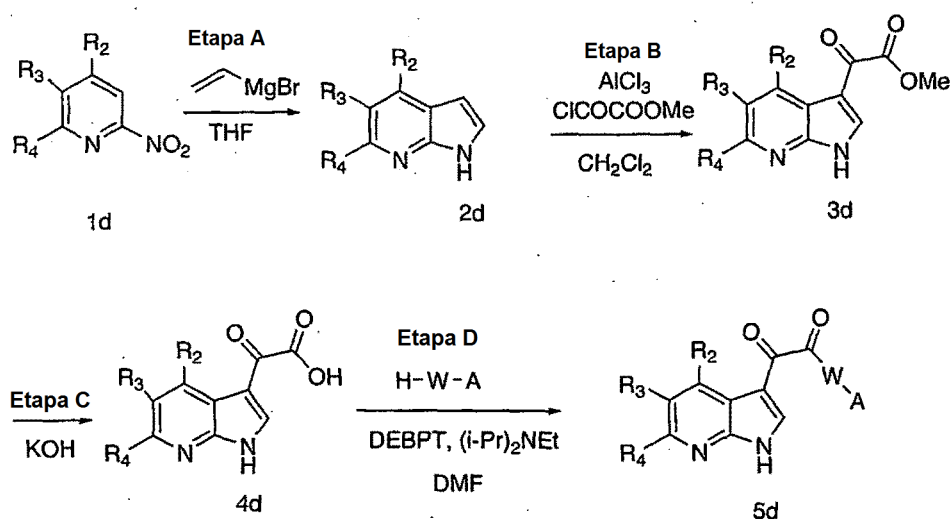
Esquema 1b



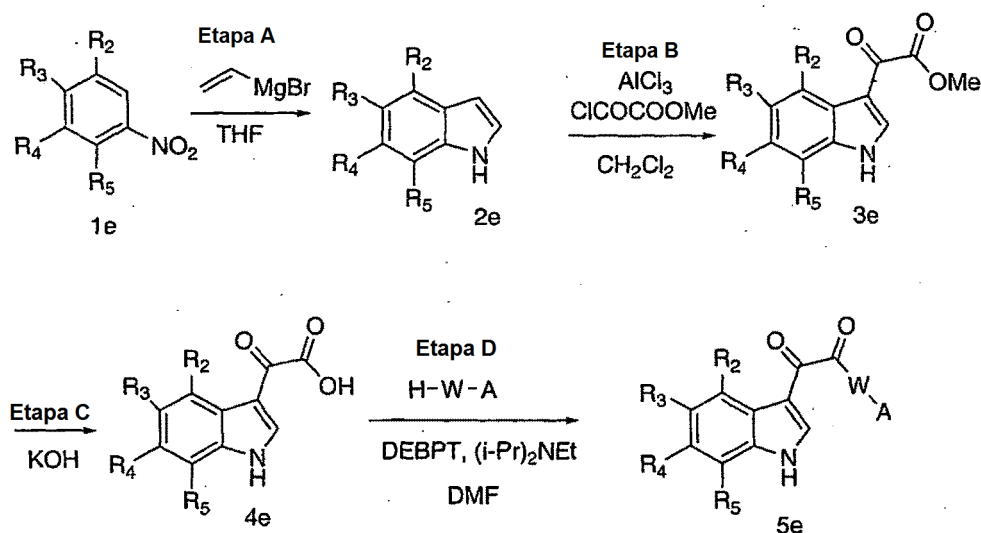
Scheme 1c



Esquema 1d



Esquema 1e



- 5 Etapa A. En los Esquemas 1a-1e se representa la síntesis de un aza indol o intermedios indol, 2a-2e mediante la reacción de Bartoli bien conocida, en la que el bromuro de vinil magnesio reacciona con un grupo arilo o heteroarilo nitro, tal como en 1a-1e, para formar un anillo que contiene nitrógeno de cinco miembros como se muestra. Algunas referencias para los detalles sobre cómo realizar la transformación incluyen: Bartoli y col., a) Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2129, a) J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 11991, 2757, c) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1991, 657, d) Synthesis (1999), 1594, e) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "A General Method for the Preparation of 4- and 6-Azaindoles". Journal of Organic Chemistry 2002, 67 (7), 2345-2347, documento WO 02/62423, 15 de agosto de 2002 "Preparation and antiviral activity for HIV-1 of substituted azaindoleoxoacetyl piperazines" Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Yin, Zhiwei.
- 10

En el procedimiento preferido, se añade gota a gota una solución de bromuro de vinil magnesio en THF (normalmente 1,0 M pero de 0,25 a 3,0 M) a una solución de la nitro piridina en THF a -78°C en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón. Después de que se complete la adición, la temperatura de reacción se deja calentar a -20°C y después se agita durante aproximadamente 12 h antes de interrumpirse con una solución ac. al 20 % de cloruro de amonio. La reacción se extrae con acetato de etilo y después se trata de una manera típica usando un agente de secado, tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato sódico. Generalmente, los productos se purifican usando cromatografía sobre gel de sílice. Generalmente, se consiguen mejores resultados usando bromuro de vinil magnesio recién preparado. En algunos casos, el cloruro de vinil magnesio puede sustituirse con bromuro de vinil magnesio. En algunos casos, los procedimientos modificados pueden proporcionar ocasionalmente un rendimiento

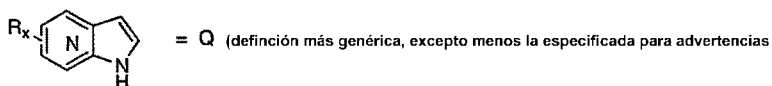
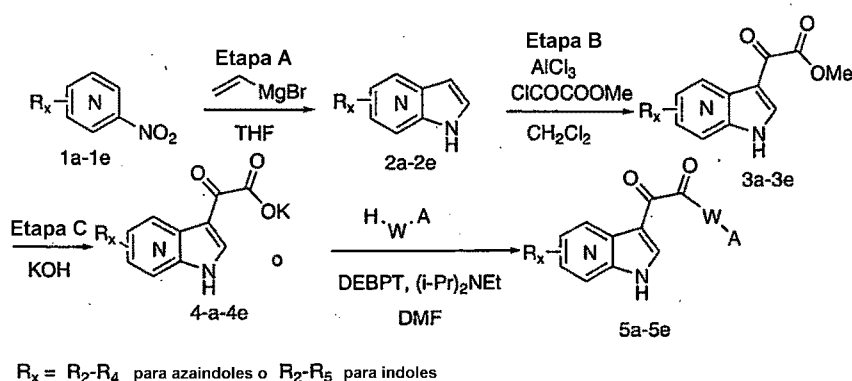
15

20

mejorado. A veces, puede emplearse un procedimiento de adición inversa. (La solución de nitro piridina se añade a la solución de vinilo de Grignard). Ocasionalmente, se ha demostrado que los disolventes, tales como dimetoxi etano o dioxano son útiles. UN procedimiento en el que el compuesto nitro en THF se añade a una solución 1 M de bromuro de vinil magnesio en THF a -40 °C puede demostrarse como beneficiosa. Tras la finalización de la reacción por TLC, la reacción se interrumpe con una solución acuosa sat. de cloruro de amonio y se purifica mediante procedimientos convencionales. Se incluye una referencia para este procedimiento alternativo en M.C. Pirrung, M. Wedel, e Y. Zhao y col., Syn Lett 2002,143-145.

Pueden prepararse azaindoles sustituidos mediante los procedimientos descritos en la bibliografía o pueden estar disponibles a partir de fuentes comerciales. Por lo tanto, existen muchos procedimientos para sintetizar los intermedios 2a-2d y los ejemplos específicos son demasiado numerosos para enumerarlos. La metodología para la preparación de muchos compuestos de interés se describe en las referencias Blair, Wang, Wallace y Wang, referencias 93-95 y 106 respectivamente. Se ha publicado una revisión sobre la síntesis de 7-azaindoles (Merour y col., referencia 102). Las síntesis alternativas de aza indoles y procedimientos generales para sintetizar los 2 incluyen, pero sin limitación, los descritos en las siguientes referencias (a-k a continuación): a) Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N. Khim.-Farm. Zh. 1994, 28(7), 30-51; b) Lablache-Combiere, A. Heteroaromatics. Photoinduced Electron Transfer 1988, Pt. C, 134-312; c) Saify, Zafar Said. Pak. J. Pharmacol. 1986, 2(2), 43-6; d) Bisagni, E. Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem. 1972, 4, 439-45; e) Yakhontov, L. N. Usp. Khim. 1968, 37(7), 1258-87; f) Willette, R. E. Adman. Heterocycl. Chem. 1968, 9, 27-105; g) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Tetrahedron 1993, 49(33), 7337-52; h) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(2), 359-67; i) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. J. Org. Chem. 1999, 64(26), 9430-9443; j) Spivey, A.C.; Fekner, T.; Adams, H. Tetrahedron Lett. 1998, 39(48), 8919-8922; k) Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic press) 1991, Vol. 52, págs. 235-236 y referencias en los mismos. Otras referencias posteriores en esta solicitud. Se conocen intermedios indol de partida de fórmula 2e (Esquema 10) o se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos bibliográficos, tales como los descritos en Gribble, G. (Refs. 24 y 99), Bartoli y col., (Ref. 36), referencia 37, o el libro de Richard A. Sundberg en la referencia 40. Otros procedimientos para la preparación de intermedios indol incluyen: la síntesis de indol de Leimgruber-Batcho (referencia 93); la síntesis de indol de Fisher (referencias 94 y 95); el protocolo de 2,3-reordenamiento desarrollado por Gassman (referencia 96); la anelación de pirroles (referencia 97); ciclaciones mediadas por estaño (referencia 98); y la ciclación mediada por paladio de Larock de 2-alquilil anilinas. Se conocen muchos otros procedimientos de síntesis de indol y un químico experto en la técnica puede encontrar fácilmente condiciones para la preparación de indoles que puedan usarse para preparar los compuestos de Fórmula I.

Esquema 1f



R_6 no es nada

R_2 no se representa (por comodidad) pero se considera que es hidrógeno. Otros grupos R_2 funcionan de forma similar en estas transformaciones dentro de los límites de reactividad de un químico experto en la técnica

R_7 es hidrógeno

El Esquema 1f representa un procedimiento taquigráfico para representar los intermedios usados para las reacciones en los Esquemas 1a-1c, y los Esquemas 2-7 y el Q genérico. Se entenderá, para los propósitos del Esquema 1f y Esquemas adicionales, que 1b se usa para sintetizar 2b-5b, 1c proporciona 2c-5c y 1d proporciona 2d-5d, etc. Los sustituyentes R_x se representan para los azaindoles R_2-R_4 y para los indoles R_2-R_5 . En las formulas de los siguientes esquemas, uno de los sustituyentes puede representarse, pero se entenderá que cada fórmula puede representar los azaindoles genéricos apropiados o el indol para mantener una breve aplicación.

Etapa B. Los intermedios 3a-e pueden prepararse por reacción de indoles o azaindoles (intermedios 2), con un exceso de ClCOCOOMe en presencia de AlCl₃ (cloruro de aluminio) (Sycheva y col, Ref. 26, Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Algunas descripciones adicionales de los procedimientos exactos para realizar esta reacción se incluyen en a) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Wong, Henry; Zhu, Juliang; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "An Effective Procedure for the Acylation of Azaindoles at C-3", J. Org. Chem. 2002, 67(17), 6226-6227; b) Tao Wang y col., Patente de Estados Unidos 6.476.034 B2 "Antiviral Azaindol derivatives" publicada el 5 de noviembre de 2002; c) W. Blair y col., solicitud de patente PCT WO 00/76521 A1 publicada el 21 de diciembre de 2000; d) O. Wallace y col., solicitud PCT WO 02/04440A1 publicada el 17 de enero de 2002. Algunas reacciones de 5-ciano-6-cloro-7-azaindoles y tautomería lactama-lactim en 5-ciano-6-hidroxi-7-azaindolininas. Khim. Geterotsikl. Soedin., 1987, 100-106). Normalmente, se usa un disolvente inerte, tal como CH₂Cl₂, pero otros, tales como THF, Et₂O, DCE; dioxano, benceno o tolueno pueden encontrar aplicabilidad solos o en mezclas. Otros ésteres de oxalato, tales como etil o bencil mono ésteres del ácido oxálico también pueden ser suficientes para cualquier procedimiento que se ha mostrado anteriormente. Ésteres más lipófilos fáciles de aislar durante la extracción acuosa. Los ésteres fenólicos o fenólicos sustituidos (tales como pentafluorofenol) permiten el acoplamiento directo del grupo protector HW, tal como una Boc-piperazina, en la Etapa D sin activación. Se emplean catalizadores de ácido de Lewis, tales como tetracloruro de estaño, cloruro de titanio IV y cloruro de aluminio en la Etapa B, siendo el más preferido cloruro de aluminio. Como alternativa, el azaindol se trata con un reactivo de Grignard, tal como MeMgI (yoduro de metil magnesio), bromuro de metil magnesio o bromuro de etil magnesio, y un haluro de cinc, tal como ZnCl₂ (cloruro de cinc) o bromuro de cinc seguido de la adición de un cloruro de oxalilo mono éster, tal como ClCO-COOMe (cloroacetato de metilo) u otro éster de los anteriores, para proporcionar el aza-indol glioxil éster (Shadrina y col, Ref. 25). Se usan ésteres del ácido oxálico, tales como oxalato de metilo, oxalato de metilo o como anteriormente. Pueden usarse disolventes apróticos, tales como CH₂Cl₂, Et₂O, benceno, tolueno, DCE, o similares solos o en combinación para esta secuencia. Además de mono ésteres de cloruro de oxalilo, pueden hacerse reaccionar los propios cloruros de oxalilo con el azaindol y después hacerse reaccionar con una amina apropiada, tal como un derivado de piperazina.

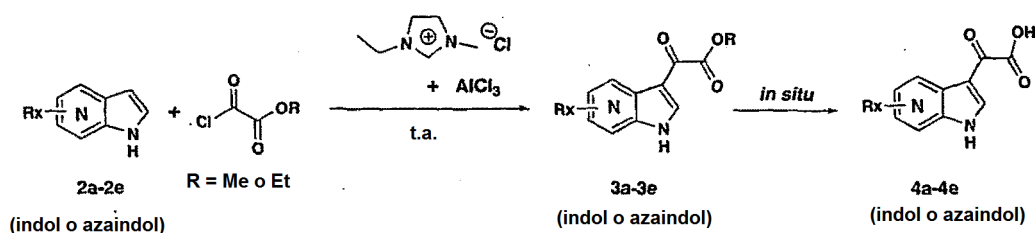
Etapa C. La hidrólisis del éster metílico, (intermedios 3a-3e, Esquemas 1a-1e) proporciona una sal potásica de los intermedios 4, que se acopla con derivados piperazina N-sustituidos, H-W-A como se muestra en la Etapa D de los Esquemas 1a-1e. Algunas condiciones típicas emplean hidróxido sódico metanólico o etanólico seguido de la acidificación cuidadosa con ácido clorhídrico acuoso de molaridad variable, pero se prefiere HCl 1 M. La acidificación no se usa en muchos casos como se ha descrito anteriormente para las condiciones preferidas. Pueden emplearse hidróxido de litio o hidróxido potásico y pueden añadirse cantidades variables de agua a los alcoholes. También pueden usarse Propanoles o butanoles como disolventes. Pueden usarse temperaturas elevadas hasta los puntos de ebullición de los disolventes si la temperatura ambiente no es suficiente. Como alternativa, la hidrólisis puede realizarse en un disolvente no polar, tal como CH₂Cl₂ o THF en presencia de Triton B. Pueden emplearse temperaturas de -78 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, pero se prefieren -10 °C. Se enumeran otras condiciones para la hidrólisis del éster en la referencia 41 y tanto esta referencia como muchas de las condiciones para la hidrólisis del éster son bien conocidas por los químicos expertos en la técnica.

Procedimientos alternativos para la etapa B y C:

Cloroaluminato de imidazolio:

Se descubrió que el cloroaluminato de 1-alkil-3-alkylimidazolio líquido iónico es generalmente útil para promover la acilación de tipo Friedel-Crafts de indoles y azaindoles. El líquido iónico se genera mezclando cloruro de 1-alkil-3-alkylimidazolio con cloruro de aluminio a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Se prefiere una proporción molar de 1:2 ó 1:3 de cloro de 1-alkil-3-alkylimidazolio con respecto a cloruro de aluminio. Un cloroaluminato de imidazolio particularmente útil para la acilación de azaindol con cloroacetato de metilo o de etilo, es el cloroaluminato de 1-etil-3-metilimidazolio. La reacción se realiza normalmente a temperatura ambiente y el azaindolglioxil puede aislarse. Más convenientemente, se descubrió que el glioxil éster puede hidrolizarse *in situ* a temperatura ambiente durante un tiempo de reacción prolongado (normalmente durante una noche) para dar el ácido de glioxilo correspondiente (intermedios 4a-4e) para la formación de amida (Esquema 2).

Esquema 2



Un procedimiento experimental representativo es como se muestra a continuación: Se agitó cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (2 equiv.; adquirido en TCl; pesado en una atmósfera de nitrógeno) en un matraz de fondo redondo secado al horno a t.a. en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió cloruro de aluminio (6 equiv.; se prefería polvo anhidro envasado en una atmósfera de argón en ampollas adquiridas en Aldrich; pesadas en una atmósfera de nitrógeno). La mezcla se agitó vigorosamente para formar un líquido, que después se añadió azaindol (1 equiv.) y se agitó hasta que se produjo una mezcla homogénea. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota clorooxoacetato de etilo o de metilo (2 equiv.) y después se agitó a t.a. durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y la reacción se interrumpió cuidadosamente añadiendo agua en exceso. Los precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío para dar el ácido azaindolegioxílico. Para algunos ejemplos, pueden requerirse 3 equivalentes de cloruro y clorooxoacetato de 1-etil-3-metilimidazolio. Se incluye una referencia más exhaustiva con ejemplos adicionales en: Yeung, Kap-Sun; Farkas, Michelle E.; Qiu, Zhilei; Yang, Zhong. Friedel-Crafts acylation of indoles in acidic imidazolium chloroaluminum ionic liquid at room temperature. *Tetrahedron Letters* (2002), 43(33), 5793-5795.

Referencias relacionadas: (1) Welton, T. *Chem Rev.* 1999, 99, 2071; (2) Surette, J. K. D.; Green, L.; Singer, R. D. *Chef. Commun.* 1996, 2753; (3) Saleh, R. Y. WO 00/15594.

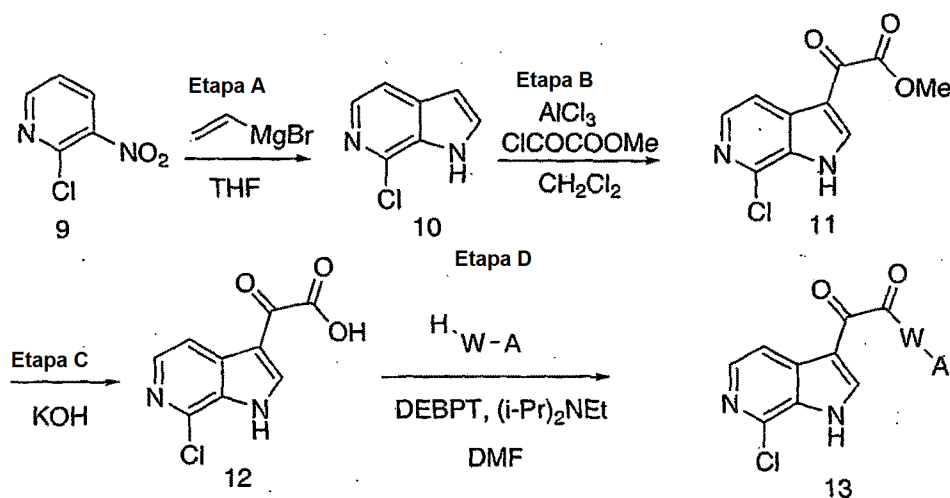
Etapa D. Se ha descrito anteriormente.

Conviene recordar que en muchos casos las reacciones se representan para solo una posición de un intermedio, tal como la posición R⁵, por ejemplo. Debe entenderse que dichas reacciones pueden usarse en otras posiciones, tales como R²-R⁴, de los diversos intermedios. Las condiciones de reacción y procedimientos dados en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables a compuestos con otra sustitución y otras transformaciones en esta solicitud. Los Esquemas 1 y 2 describen esquemas de reacción generales para tomar apropiadamente Q sustituidos (indoles y azaindoles) y convertirlos en compuestos de Fórmula I. Aunque estos esquemas son muy generales, otras permutaciones, tales como portar un precursor o precursores a R² a R⁵ sustituyentes a través del esquema de reacción y después convertirlos en un compuesto de Fórmula I en la última etapa, son también procedimientos contemplados de esta invención. Los ejemplos no limitantes de dichas estrategias continúan en esquemas posteriores.

Las reacciones de construcción de enlace amida representadas en la etapa D de los esquemas 1a-1e pueden realizarse usando las condiciones especializadas descritas en el presente documento o como alternativa aplicando las condiciones o reactivos de acoplamiento para la construcción de enlace amida descrita en Wallace, referencia 95. En esta solicitud se proporcionan algunos ejemplos no limitantes.

Se incluyen procedimientos adicionales para sintetizar, modificar y fijar grupos en las referencias 93-95 y 106 o se describen a continuación.

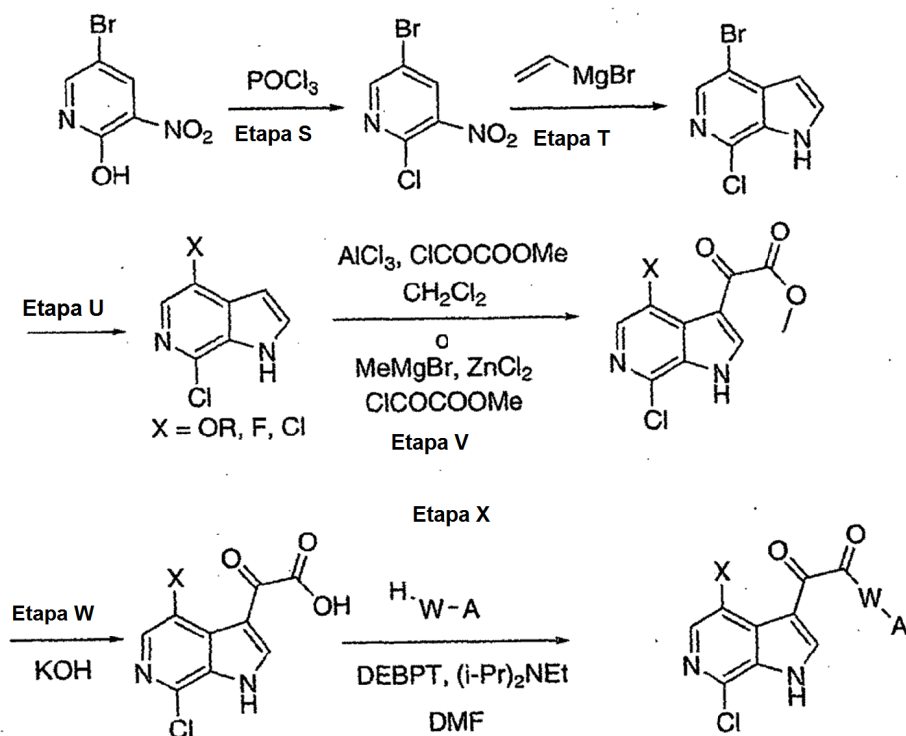
Esquema 3



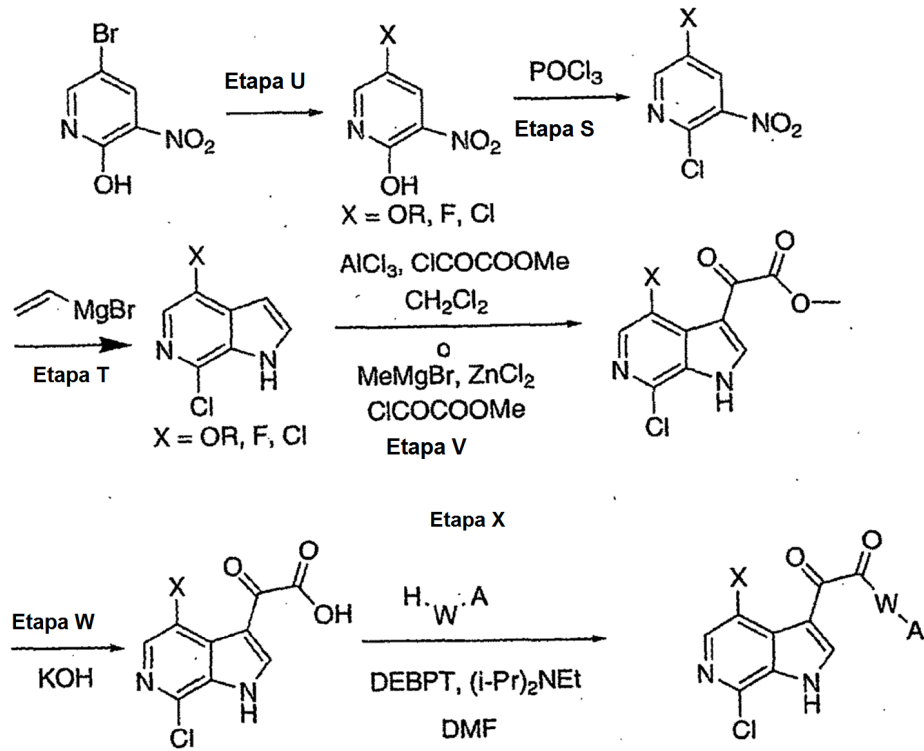
El Esquema 3 proporciona ejemplos más específicos de la transformación que se ha descrito previamente en los Esquemas A y los Esquemas 1a-f. Los intermedios 9-13 se preparan mediante las metodologías como se describen para los intermedios 1c-5c en el Esquema 1c. El Esquema 4 es otra realización de las transformaciones descritas en los Esquemas 1a-1e y 3. La conversión del fenol en el cloruro (Etapa S, Esquema 4) puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Reimann, E.; Wichmann, P.; Hoefner, G.; *Sci. Pharm.* 1996, 64(3), 637-646; y Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Smith, T.P.; Steel, P.J.; *J. Heterocicl. Chem.* 1995, 32(3), 979-984, la Etapa T del Esquema 4 puede realizarse como se describe para la Etapa A del Esquema 1. Después, el intermedio de bromo

puede convertirse en intermedios alcoxi, cloro o flúor como se muestra en la Etapa U del Esquema 4. Cuando la etapa U es la conversión del bromuro en derivados alcoxi, la conversión puede realizarse haciendo reaccionar el bromuro con un exceso de, por ejemplo, metóxido sódico o metóxido potásico en metanol con sales cuprosas, tales como bromuro de cobre I, yoduro de cobre I y cianuro de cobre I. La reacción puede realizarse a temperaturas de entre ambiente y 175 °C, pero más probablemente serán de aproximadamente 115 °C o 100 °C. La reacción puede realizarse en un recipiente a presión o tubo cerrado herméticamente para evitar el escape de los productos volátiles, tales como metanol. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un disolvente, tal como tolueno o xileno y el metanol se dejó escapar parcialmente del recipiente de reacción por calentamiento, y después llegando a reflujo añadiendo un condensador. Las condiciones preferidas a escala de laboratorio normalmente usan 3 equiv. de metóxido sódico en metanol, CuBr como el catalizador de reacción (de 0,2 a 3 equivalentes, siendo preferido 1 equiv. o menos), y una temperatura de la reacción de 115 °C. La reacción se realiza en un tubo cerrado herméticamente o un recipiente de reacción cerrado herméticamente. La reacción de desplazamiento catalizada por cobre de haluros de arilo por metóxido se describe con detalle en H.L. Aalten y col., 1989, Tetrahedron 45(17) pags. 5565 a 5578, y estas condiciones descritas en el presente documento también se usaron en esta solicitud con azaindoles. La conversión del bromuro en derivados alcoxi también puede realizarse de acuerdo con procedimientos descritos en: Palucki, M.; Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; J. Am. Chem. Soc. 1997,119(14), 3395-3396; Yamato, T.; Komine, M.; Nagano, Y.; Org. Prep. Proc. Int. 1997, 29(3), 300-303; Rychnovsky, S.D.; Hwang, K.; J. Org. Chem. 1994, 59(18), 5414-5418. La conversión del bromuro en el derivado de flúor (Etapa U, Esquema 4) puede realizarse de acuerdo con Antipin, I.S.; Vigalok, A.I.; Konovalov, As.; Zh. Org. Khim. 1991, 27(7), 1577-1577; y Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H.; Synlett. 1992,4, 345-346. La conversión del bromuro en el derivado de cloro (Etapa U, Esquema 5) puede realizarse de acuerdo con procedimientos descritos en Gilbert, E.J.; Van Vranken, D.L.; J. Am. Chem. Soc. 1996,118(23), 5500-5501; Mongin, F.; Mongin, O.; Trecourt, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(37), 6695-6698; y O'Connor, K.J.; Burrows, C.J.; J. Org. Chem. 1991, 56(3), 1344-1346. Las Etapas V, W, y X del Esquema 4 se realizan de acuerdo los procedimientos que se han descrito previamente para las Etapas B, C y D del Esquema 1a-1e, respectivamente. Las etapas del Esquema 4 pueden realizarse en un orden diferente como se muestra en los Esquemas 5 y 6A.

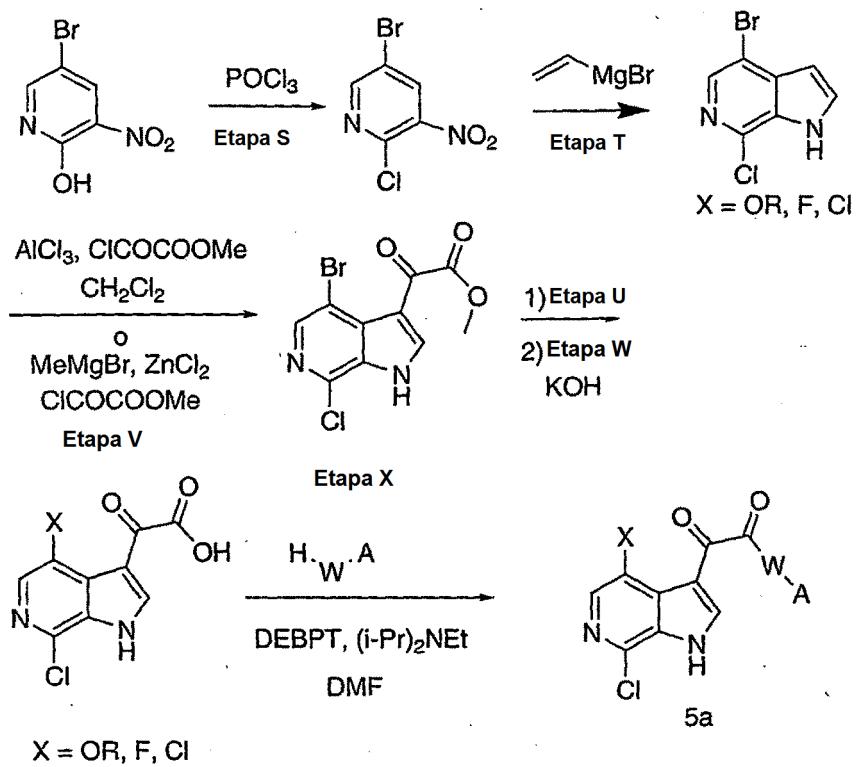
Esquema 4



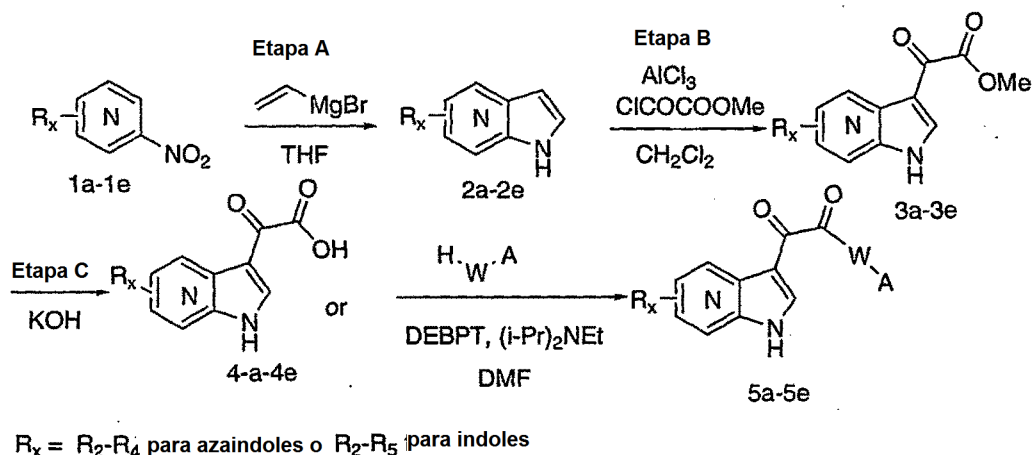
Esquema 5



Esquema 6A



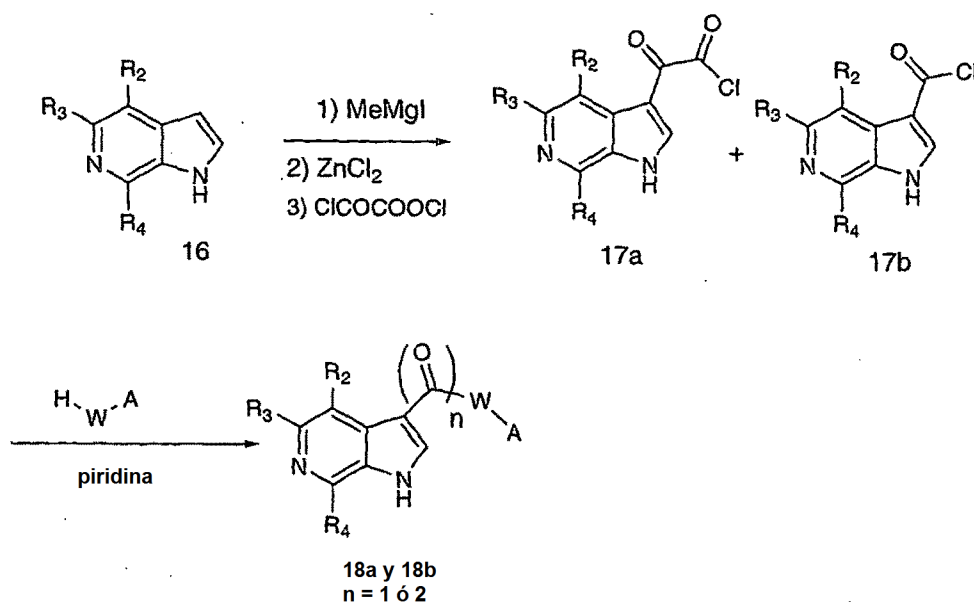
Esquema 6B



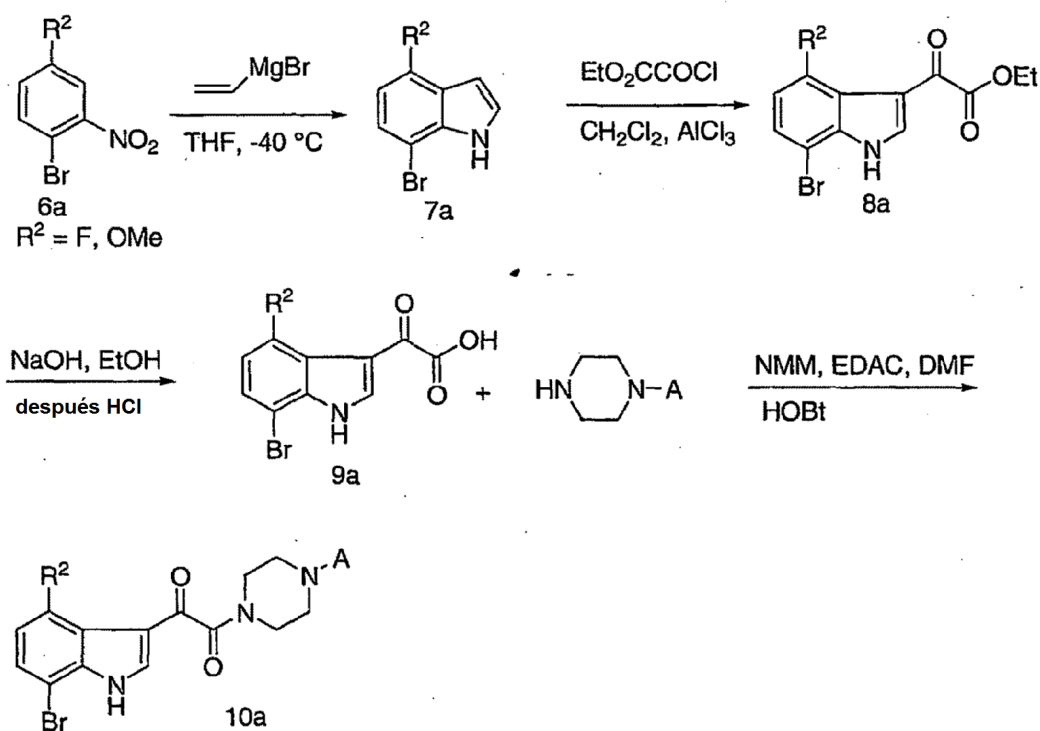
El Esquema 6B representa un procedimiento taquigráfico para representar las reacciones en el Esquema 1a-1e. Se entenderá, para los propósitos del Esquema 6B y los Esquemas adicionales, que 1b se usa para sintetizar 2b-5b, 1c proporciona 2c-5c y 1d proporciona 2d-5d, etc. Los sustituyentes R_x se representan para azaindoles R_2-R_4 y para indoles R_2-R_5 . En las fórmulas de los siguientes esquemas, uno de los sustituyentes puede representarse, pero se entenderá que cada fórmula puede representar los azaindoles genéricos apropiados o el indol para mantener la brevedad de la solicitud.

Un procedimiento alternativo para realizar la secuencia representada en las etapas B-D (mostrada en el Esquema 6C) implica tratar un azaindol, tal como 16, obtenido mediante los procedimientos descritos en la bibliografía o a partir de fuentes comerciales, con MeMgI y ZnCl_2 , seguido de la adición de ClCOCOCl (cloruro de oxalilo) en THF o Et_2O para proporcionar una mezcla de un cloruro de glioxilo azaindol, 17a, y un cloruro de acilo azaindol, 17b. Después, la mezcla resultante de cloruro de glioxilo azaindol y cloruros de acilo azaindoles se acopla con derivados de piperazina mono-benzoilados en condiciones básicas para proporcionar los productos de la etapa D en forma de una mezcla de compuestos, 18a y 18b, en las que uno o dos grupos carbonilo enlazan el azaindol y el grupo W. La separación a través de procedimientos cromatográficos bien conocida en la técnica proporciona el 18a y el 18b puros. Esta secuencia se resume en el Esquema 6C, que se indica a continuación.

Esquema 6C



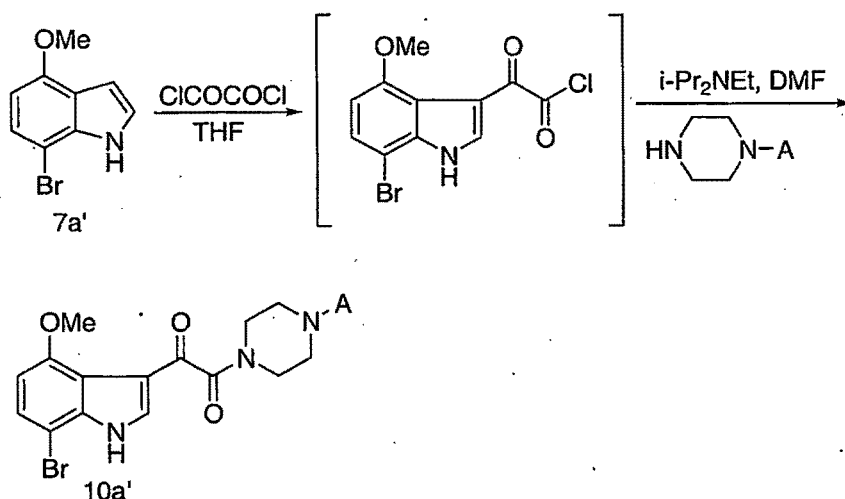
Esquema 6D



5 El Esquema 6D muestra la preparación de un intermedio indol 7a, acilación de 7a con cloruro de etil oxalilo para proporcionar el intermedio 8a seguido de hidrólisis de éster para proporcionar el intermedio 9a, una formación de amida para proporcionar el intermedio 10a.

Como alternativa, la acilación de un intermedio de indol, tal como 7a', podría realizarse directamente con cloruro de oxalilo seguido de acoplamiento de piperazina mediado por base para proporcionar un intermedio de Fórmula 10a' como se muestra en el Esquema 6E.

Esquema 6E



10 Otros procedimientos para la introducción de un grupo aldehído para formar los intermedios de fórmula 11 incluyen reacciones de carbonilación catalizadas por metales de transición de bromo, trifluorometano sulfonatos(ilo), o estannanos(II) indoles apropiados. Como alternativa, los aldehídos pueden introducirse haciendo reaccionar aniones de indolilo o reactivos de indolilo de Grignard con formaldehído y después por oxidación con MnO_2 o TPAP/NMO u otros oxidantes adecuados para proporcionar el intermedio 11.

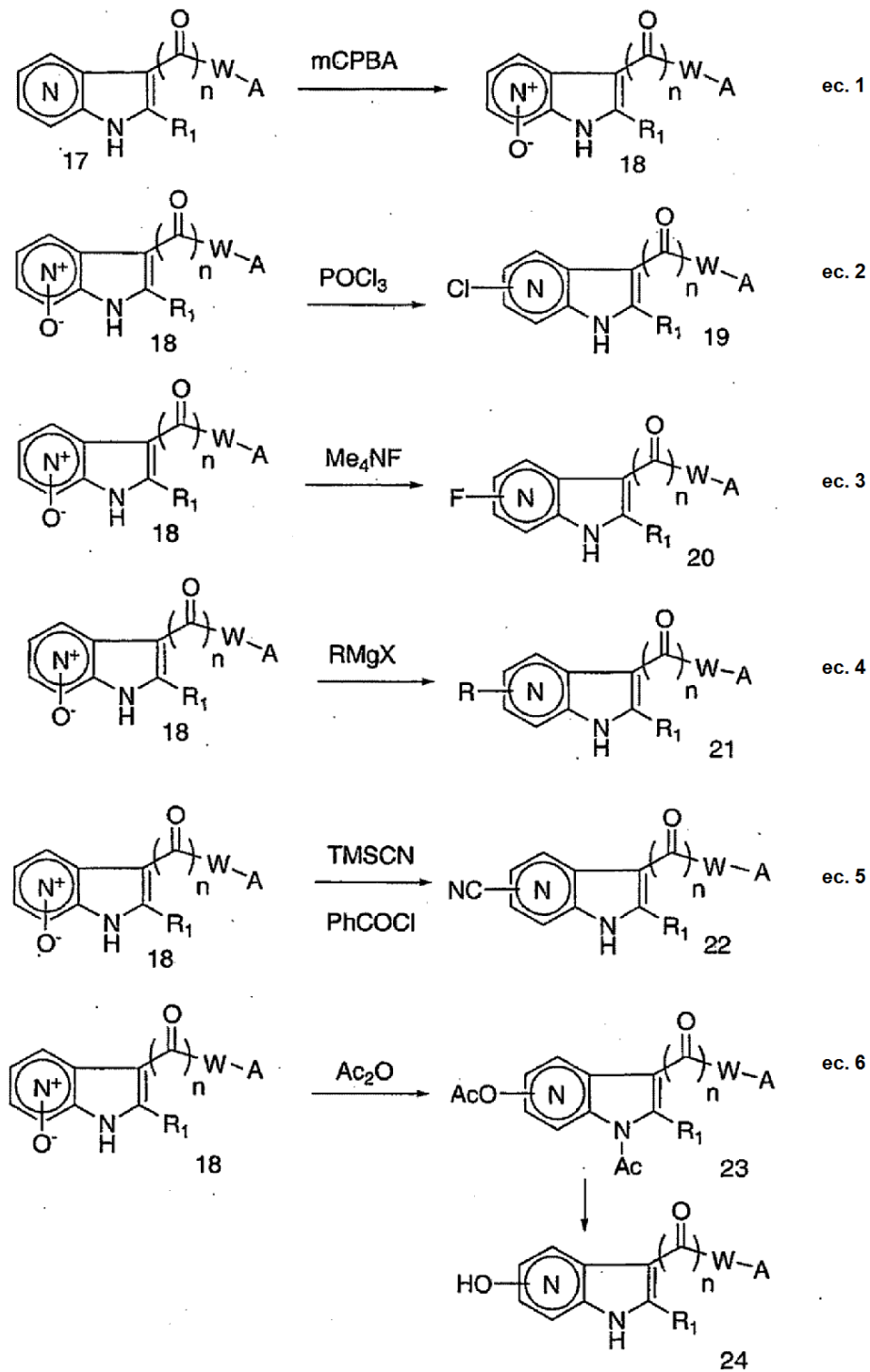
15

Algunos ejemplos específicos de procedimientos generales para preparar azaindoles o indoles funcionalizados o para interconvertir la funcionalidad en indoles o indoles que será útil para preparar los compuestos de esta invención se muestran en las siguientes secciones para fines ilustrativos. Debe apreciarse que esta invención incluye 4, 5, 6 y 7 azaindoles sustituidos y también indoles, que la metodología mostrada a continuación puede ser aplicable a todas las series anteriores mientras otra mostrada a continuación será específica para una o más. Un experto típico de la técnica puede hacer esta distinción cuando no se describa específicamente. Muchos procedimientos pretenden ser aplicables a todas las series, particularmente instalaciones o interconversiones de grupos funcionales. Por ejemplo, una estrategia para proporcionar una funcionalidad adicional de esta invención es posicionar o instalar un haluro, tal como bromo, cloro o yodo, aldehído, ciano o un grupo carboxi en el azaindol y después convertir esta funcionalidad en los compuestos deseados. En particular, la conversión a grupos sustituidos heteroarilo, arilo y amida en el anillo es de particular interés.

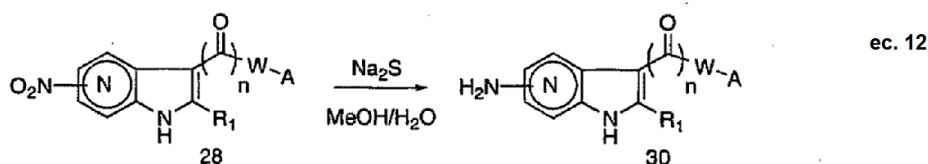
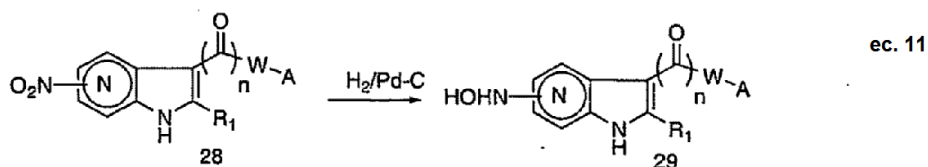
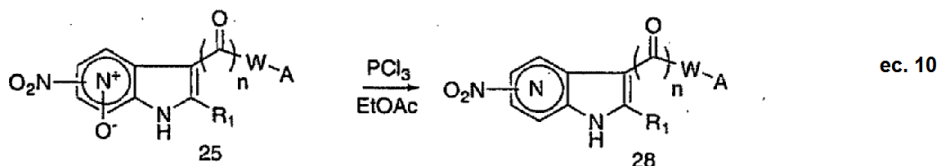
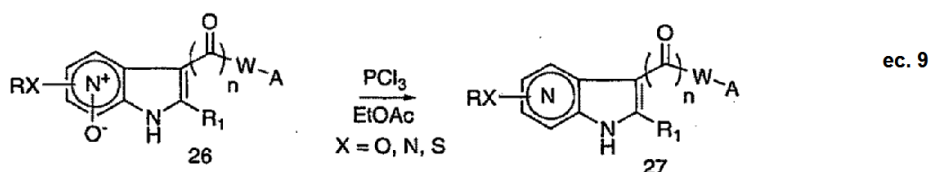
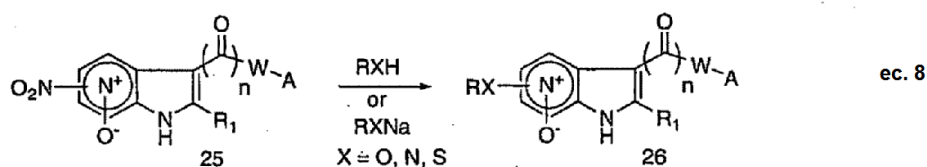
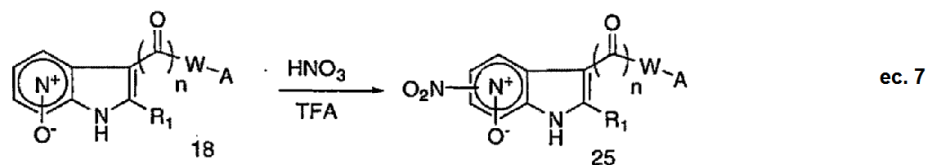
Se muestran rutas generales para funcionalizar anillos azaindol en los Esquemas 7, 8 y 9. Como se representa en el Esquema 7, el azaindol, 17, puede oxidarse para dar el derivado N-óxido correspondiente, 18, usando mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) en acetona o DMF (ec. 1, Harada y col, Ref. 29 y Antonini y col, Ref. 34). El N-óxido, 18, puede convertirse en una diversidad de derivados de azaindol sustituido usando reactivos bien documentados, tales como oxiclورو de fósforo (POCl_3) (ec. 2, Schneller y col, Ref. 30), fluoruro de tetrametilamonio (Me_4NF) (ec. 3), reactivos de Grignard RMgX (R = alquilo o arilo, X = Cl, Br o I) (ec. 4, Shiotani y col, Ref. 31), cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (ec. 5, Minakata y col, Ref. 32) o Ac_2O (ec. 6, Klemm y col, Ref. 33). Un dichas condiciones, puede introducirse un grupo cloro (en 19), flúor (en 20), nitrilo (en 22), alquilo (en 21), aromático (in 21) o hidroxilo (in 24) al anillo piridina. La nitración de N-óxidos de azaindol da como resultado en la introducción de un grupo nitro en el anillo azaindol, como se muestra en el Esquema 8 (ec. 7, Antonini y col, Ref. 34). El grupo nitro puede desplazarse posteriormente por una diversidad de agentes nucleófilos, tales como OR, NR^1R^2 o SR, o de una manera química bien establecida (ec. 8, Regnouf De Vains y col, Ref. 35(a), Miura y col, Ref. 35(b), Profft y col, Ref. 35(c)). Los N-óxidos resultantes, 26, se reducen fácilmente para dar el azaindol correspondiente, 27, usando tricloruro de fósforo (PCl_3) (ec. 9, Antonini y col, Ref. 34 y Nesi y col, Ref. 36). De forma análoga, el N-óxido nitro-sustituido, 25, puede reducirse para dar el azaindol, 28, usando tricloruro de fósforo (ec. 10). El grupo nitro del compuesto 28 puede reducirse para dar una hidroxilamina (NHOH), como en 29, (ec. 11, Walser y col, Ref. 37(a) y Barker y col, Ref. 37(b)) o un grupo amino (NH_2), como en 30, (ec. 12, Nesi y col, Ref. 36 and Ayyangar y col, Ref. 38) seleccionando cuidadosamente diferentes condiciones de reducción.

30

Esquema 7



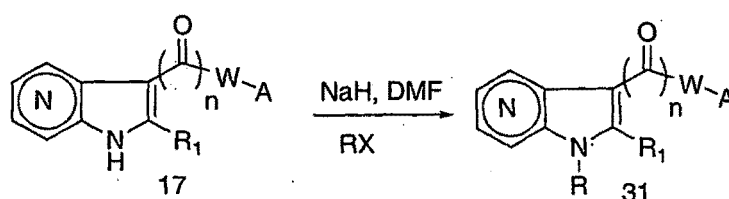
Esquema 8



La alquilación del átomo de nitrógeno en la posición 1 de los derivados de azaindol puede conseguirse usando NaH como la base, DMF como disolvente y un haluro de alquilo o sulfonato como agente de alquilación, de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía (Mahadevan y col, Ref. 39) (Esquema 9).

5

Esquema 9

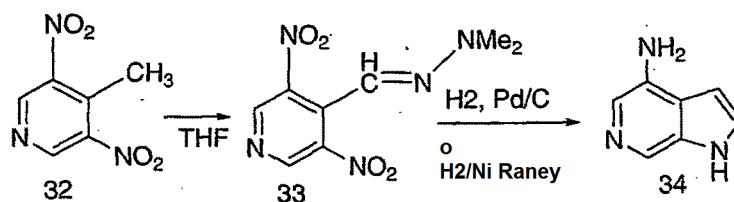


En las rutas generales para sustituir el anillo azaindol que se ha descrito anteriormente, cada procedimiento puede aplicarse repetidamente y se permiten otras combinaciones de estos procedimientos con el fin de proporcionar azaindoles que incorporan múltiples sustituyentes. La aplicación de dichos procedimientos proporciona más

10

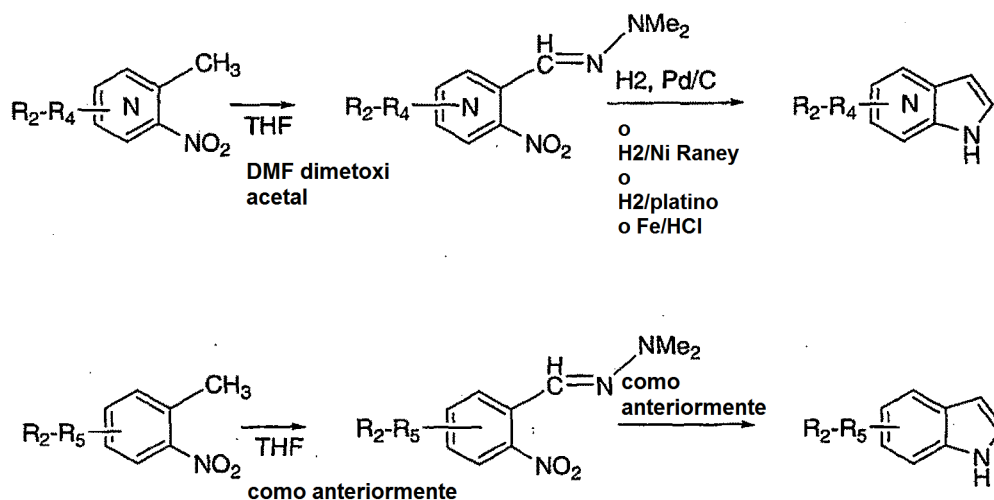
compuestos de Fórmula I.

Esquema 10



5 La síntesis de 4-aminoazaindoles que son precursores útiles para azaindoles 4, 5 y/o 7-sustituidos se muestra en el Esquema 10 que se ha indicado anteriormente.

10 La síntesis de 3, 5-dinitro-4-metilpiridina, 32, se describe en las dos referencias siguientes por Achremowicz y col.: Achremowicz, Lucjan. Pr. Nauk. Inst. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw. 1982, 23, 3-128; Achremowicz, Lucjan. Synthesis 1975, 10, 653-4. En la primera etapa del Esquema 10, la reacción con dimetilformamida dimetil acetal en un disolvente inerte o puro en condiciones para la formación de precursores de Batcho-Leimgruber proporciona el precursor de ciclación, 33, como se muestra. Aunque la etapa se anticipa a para funcionar como se muestra, la piridina puede oxidarse para dar el N-óxido anterior a la reacción usando un perácido, tal como MCPBA o un oxidante más potente, como metatrifluorometilo o ácidos meta nitro peroxi benzoicos. En la segunda etapa del Esquema 10, la reducción del grupo nitro usando por ejemplo hidrogenación sobre catalizador de Pd/C en un disolvente, tal como MeOH, EtOH o EtOAc proporciona el producto ciclado, 34. Como alternativa, la reducción puede realizarse usando cloruro de estaño y HCl, hidrogenación sobre níquel Raney u otros catalizadores, o usando otros procedimientos para la reducción nitro, tal como se describe en otra parte en esta solicitud. Un procedimiento general para preparar indoles y azaindoles de la invención usa la secuencia de reacción de Leim-Gruber Batcho como se muestra en el esquema que se muestra continuación:

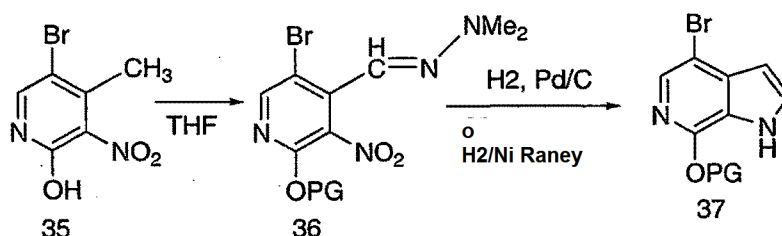


20 El amino indol, 34, puede ahora convertirse en compuestos de Fórmula I a través de, por ejemplo, diazotización del grupo amino, y después por la conversión de la sal diazonio en el grupo fluoruro, cloruro o alcoxi. Véase, el análisis de dichas conversiones en las descripciones para los Esquemas 17 y 18. Después, la conversión del resto amino en la funcionalidad desea puede estar seguido de instalación del resto de oxoacetopiperazina mediante la metodología convencional que se ha descrito anteriormente. Puede surgir una 5 o 7-sustitución del azaindol a partir de la formación de N-óxido en la posición 6 y la posterior conversión en cloro mediante condiciones, tales como POCl₃ en cloroformo, anhídrido acético seguido de POCl₃ en DMF, o como alternativa TsCl en DMF. Se proporcionan referencias bibliográficas para estas y otras condiciones en algunos de los posteriores Esquemas en esta solicitud. La síntesis de 4-bromo-7-hidroxi o hidroxi-4-azaindol protegido se describe a continuación, ya que este es un precursor útil para 6-aza indoles 4- y/o 7-sustituidos.

25 La síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-4-metil-3-nitro piridina, 35, puede realizarse como se describe en las siguientes referencia: Betageri, R.; Beaulieu, P.L.; Llinas-Brunet, M; Ferland, J.M.; Cardozo, M.; Moss, N.; Patel, U.; Proudfoot, J.R. Sol. Int. PCT WO 9931066, 1999. El intermedio 36 se prepara a partir de 35 de acuerdo con el procedimiento

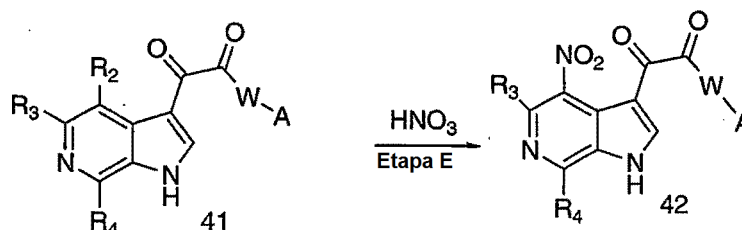
que se ha descrito para la Etapa 1 del Esquema 11. PG es un grupo opcional hidroxiprotektor, tal como trialilsililo, metilo, bencilo o similares. Después, el Intermedio 37 se prepara a partir de 36 mediante la reducción selectiva del grupo nitro en presencia de bromuro y la posterior ciclación que se ha descrito en la segunda etapa del Esquema 10. También puede usarse $\text{Fe}(\text{OH})_2$ en DMF con bromuro de tetrabutilamonio catalítico para la reducción del grupo nitro. Después, el bromuro puede convertirse en alcalino usando las condiciones empleadas en la etapa U del esquema 4. Después, los compuestos se convierten en los compuestos de Fórmula I como se ha indicado anteriormente. El grupo protector en la posición C-7 puede eliminarse con TMSI, hidrogenación o en el caso de alilo condiciones de desprotección de paladio convencionales con el fin de generar el compuesto hidroxilo C-7 libre que también puede describirse como su tautómero de piridona. Como se ha descrito anteriormente, puede usarse POBr_3 o POCl_3 para convertir el intermedio hidroxilo en el intermedio bromo o cloro C-7, respectivamente.

Esquema 11



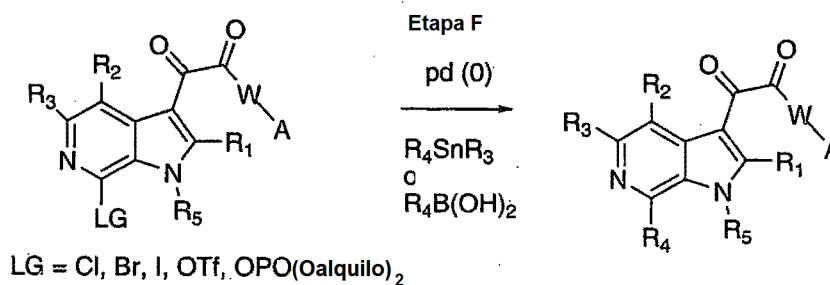
Etapa E. El Esquema 14 representa la nitración de un azaindolo, 41, ($\text{R}_2 = \text{H}$). Pueden ser eficaces numerosas condiciones para la nitración del azaindolo y se han descrito en la bibliografía. Puede usarse N_2O_5 en nitrometano seguido de bisulfito sódico acuoso de acuerdo con el procedimiento de Bakke, J. M.; Ranes, E.; *Synthesis* 1997, 3, 281-283. También puede emplearse ácido nítrico en acético como se describe en Kimura, H.; Yotsuya, S.; Yuki, S.; Sugi, H.; Shigehara, I.; Haga, T.; *Chem. Pharm. Bull.* 1995, 43(10), 1696-1700. Puede emplearse ácido sulfúrico seguido de ácido nítrico como en Rufenacht, K.; Kristinsson, H.; Mattern, G.; *Helv Chim Acta* 1976, 59, 1593. Coombes, R. G.; Russell, L. W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1974, 1751 describe el uso de un sistema reactivo basado en titanio para la nitración. Pueden encontrarse otras condiciones para la nitración del azaindolo en las siguientes referencias: Lever, O.W.J.; Werblood, H. M.; Russell, R. K.; *Synth. Comm.* 1993, 23(9), 1315-1320; Wozniak, M.; Van Der Plas, H. C.; *J. Heterocycl. Chem.* 1978, 15, 731.

Esquema 14



25

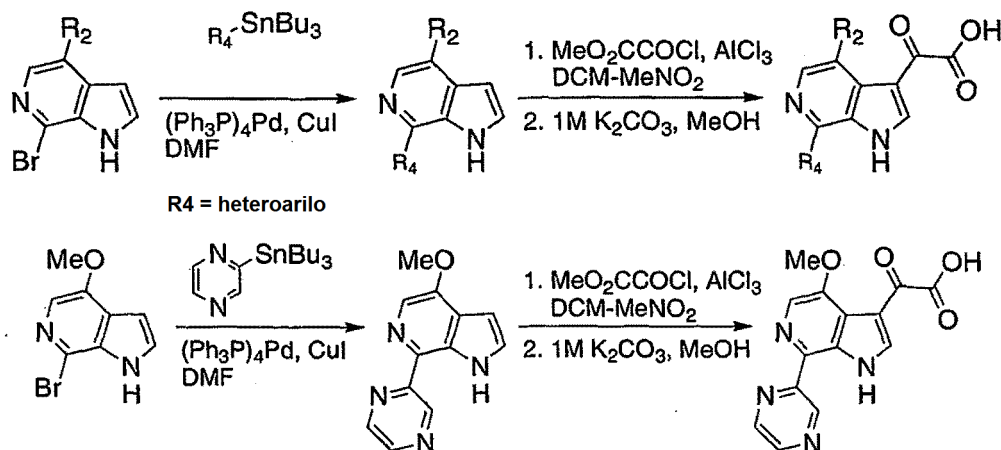
Esquema 15



Etapa F. Como se ha mostrado anteriormente en el Esquema 15, Etapa F, los azaindoles sustituidos que contienen un cloruro, bromuro, yoduro, triflato o fosfonato se someten a reacciones de acoplamiento con un boronato

(reacciones de tipo Suzuki) o estannano (acoplamiento de tipo Stille) para proporcionar indoles o azaindoles sustituidos. Este tipo de acoplamiento como se ha mencionado previamente, puede también usarse para funcionalizar haluros de vinilo, triflatos o fosfonatos para añadir grupos D o A o precursores. Se prepararon etannanos y boronatos mediante procedimientos bibliográficos convencionales o como se describe en la sección experimental de esta solicitud. Los indoles, azaindoles o alquenos sustituidos pueden someterse a acoplamiento mediado por metales para proporcionar compuestos de Fórmula I, en la que R₄ es arilo, heteroarilo o heteroalíclico, por ejemplo. Los intermedios de indoles o azaindol, (halógenos, triflatos, fosfonatos) pueden experimentar acoplamiento de tipo Stille con heteroarilestannanos como se muestra en el Esquema 15 o con los reactivos de vinilo correspondientes como se ha descrito en Esquemas anteriores. Las condiciones para esta reacción se conocen bien en la técnica y los siguientes son tres referencias de ejemplos a) Farina, V.; Roth, G.P. Recientes avances en la reacción de Stille; Adv. Met.-Org. Chem. 1996 5, 1-53, a) Farina, V.; Krishnmnrthy, V.; Scott, W.J. La reacción de Stille; Org. React. (N. Y.) 1997, 50, 1-652, y c) Stille, J. K. Aragew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524. Otras referencias para condiciones de acoplamiento general son las referencias de Richard C. Larock Comprehensive Organic Transformations 2ª Ed. 1999, John Wiley y Sons Nueva York. Todas estas referencias proporcionan numerosas condiciones a disposición de los expertos en la técnica, además de los ejemplos específicos proporcionados en el Esquema 15 y las realizaciones específicas. Puede reconocerse bien que un indol estannano puede también acoplarse a un haluro heterocíclico o arilo o triflato para construir los compuestos de Fórmula I. También puede emplearse el acoplamiento de Suzuki (Norio Miyaura y Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457,) entre un intermedio de triflato, bromo o cloro azaindol y un boronato adecuado y algunos ejemplos específicos se incluyen en esta solicitud. También son posibles acoplamientos catalizados por paladio de estannanos y boronatos entre intermedios de halo azaindol o indol o haluros de vinilo o triflatos de vinilo o un sustrato de vinilo similar, y se han usando ampliamente para esta invención. Los procedimientos preferidos para el acoplamiento de un haluro de cloro o bromo azaindol o vinilo y un estannano emplean dioxano, estequiométrico o un exceso del reactivo de estaño (hasta 5 equivalentes), de 0,1 a 1 equiv. de *tetraquis* trifenil fosfina paladio (0) en dioxano calentado durante 5 a 15 h de 110 a 120 °C. Pueden emplearse otros disolventes, tales como DMF, THF, tolueno o benceno. Otro procedimiento útil para acoplar un halo indol o azaindol con un tributil heteroarilo adecuado u otro estannano emplea normalmente un ligero exceso (1,1 equiv.) pero hasta varios de equivalentes del estannano, 0,1 equiv. de CuI, 0,1 equivalentes de *tetraquis* trifenil fosfina paladio (0), de los cuales normalmente se disuelve en DMF seca (aproximadamente 5 mmol de haluro por 25 ml de DMF, pero esta concentración puede reducirse para inactivar reacciones o aumentarlas si la solubilidad es un problema). La reacción normalmente se calentó a una temperatura elevada de aproximadamente 90 °C y la reacción normalmente se realizó en un recipiente de reacción cerrado herméticamente o un tubo cerrado herméticamente. Cuando la reacción se completó, normalmente se dejó enfriar, se filtró a través de cartuchos de ácido metanosulfónico SCX con MeOH para retirar el óxido de trifenil fosfina, y después se purificó por procedimientos de cristalización o cromatográficos convencionales. Los ejemplos de la utilidad de estas condiciones se muestran en el Esquema Z que se muestra a continuación.

ESQUEMA Z



Como alternativa, el acoplamiento de tipo Stille entre un estannano (~1,1 equiv.) y un haluro de vinilo, heteroarilo o arilo puede proceder mejor usando (de 0,05 a 0,1 equiv.) *bvPd2(dba)3* como catalizador y tri-2-furilfosfina (~0,25 equiv.) como el ligando añadido. Normalmente, la reacción se calienta en THE o dioxano a una temperatura entre 70 y 90 °C. Los procedimientos preferidos para el acoplamiento de Suzuki de un cloro azaindol y un boronato emplean 1:1 de DMF:agua como disolvente, 2 equivalentes de carbonato potásico como base estequiométrica o un exceso del reactivo de boro (hasta 5 equivalentes), de 0,1 a 1 equiv. de *tetraquis* trifenil fosfina paladio (0) calentada durante 5 a 15 h a 110 a 120 °C. De forma ocasional, se emplea menos agua. Otra condición útil para el acoplamiento de un heteroarilo o ácido aril borónico a una cantidad estequiométrica de haluro o triflato de vinilo usa DME como disolvente (~0,33 mmol de haluro por 3 ml de DME), ~4 equiv. de carbonato sódico 2 M, y 0,05 equiv. de Pd2dba3

5 calentado en un tubo cerrado herméticamente o un recipiente cerrado herméticamente a 90 °C durante ~16 h. Los tiempos de reacción varían con el sustrato. Otro procedimiento útil para acoplamientos implica el uso del acoplamiento de un arilo, heteroarilo o cinc bromuro o cloruro de vinil acoplado con un haluro de vinilo, arilo o heteroarilo usando *tetraquis* trifenil fosfina paladio (0) calentado en THF. Se incluyen procedimientos de ejemplos detallados para preparar los reactivos de cinc a partir de haluros mediante intercambio de bromuro de litio y después transmetalación y condiciones de reacción en la sección experimental. Si las condiciones convencionales no funcionan, pueden emplearse nuevos catalizadores y condiciones especializados. También pueden encontrarse análisis sobre detalles, condiciones y alternativas para realizar los acoplamientos mediados por metales que se han descrito anteriormente en el libro "Organometallics in Organic Synthesis; A Manual; 2002, 2ª Ed. M. Schlosser editor, John Wiley y Sons, West Sussex, Inglaterra, ISBN 0 471 984167.

10 Algunas referencias (y las referencias en los mismos) que describen catalizadores que son útiles para el acoplamiento con cloruros de arilo y heteroarilo son:

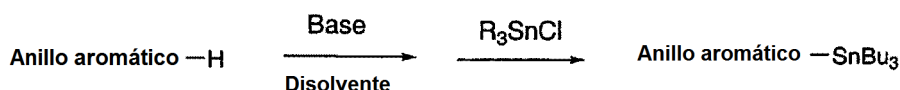
15 Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2000,122(17), 4020-4028; Varma, R. S.; Naicker, K. P. Tetrahedron Lett. 1999, 40(3), 439-442; Wallow, T. I.; Novak, B. M. J. Org. Chem. 1994, 59(17), 5034-7; Buchwald, S.; Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Palucki, M.; Kamikawa, K.; Chieffi, A.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A.; Ahman, J. Sol. Int. PCT WO 0002887 2000; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. Angew. Chem., Int. Ed. 1999, 38(23), 3415; Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121 (41), 9550-9561; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. Angew. Chem., Int. Ed. 1999, 38(16), 2413-2416; Bracher, F.; Hildebrand, D.; Liebigs Ann. Chem. 1992,12, 1315-1319; y Bracher, F.; Hildebrand, D.; Liebigs Ann. Chem. 1993, 8, .837-839.

20 Como alternativa, el boronato o el estannano pueden formarse en el azaindol mediante procedimientos conocidos en la técnica y el acoplamiento realizado de la manera inversa con halógenos o triflatos basados en arilo o heteroarilo.

Los agentes de boronato o estannano conocidos pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales o prepararse siguiendo los documentos desvelados. Se incluyen ejemplos adicionales para la preparación de reactivos de estaño o reactivos de boronato en la sección experimental, y las referencias 93-95 y 106.

25 Pueden prepararse nuevos agentes de estannano a partir de las siguientes rutas que no se interpretarán como limitantes.

Esquema Estaño-01

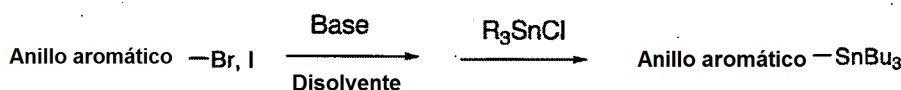


Base = LDA, TMP-Li, n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

Esquema Estaño-02

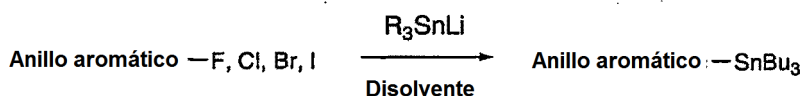


Base = n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

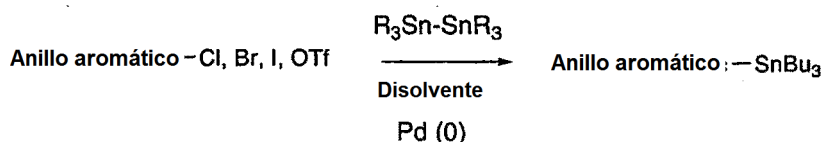
Esquema Estaño-03



Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

Esquema Estaño-04

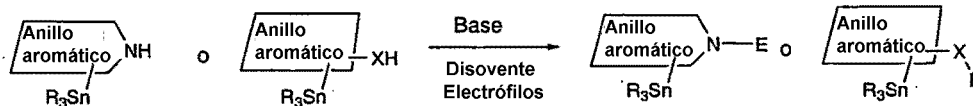


Disolvente = Dioxano, Tolueno

R = Me, Bu

5

Esquema Estaño-05



E = Electrófilo = R'-haluro, R'COCl, R'OCOCI, R'R''NCOCl, RSO₂Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR"

Disolvente= CH₂Cl₂, THF, Éter, DMF

R = Me, Bu

Base = NaH, BuLi, LDA, K₂CO₃, Et₃N, DBU, DMAP, NaHMDS

10

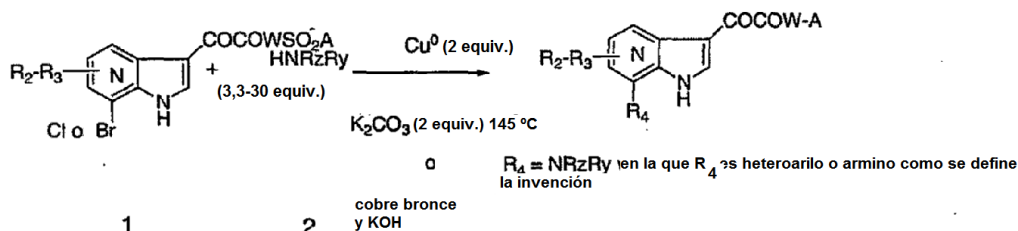
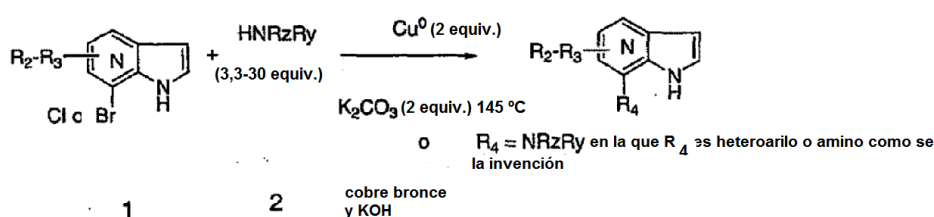
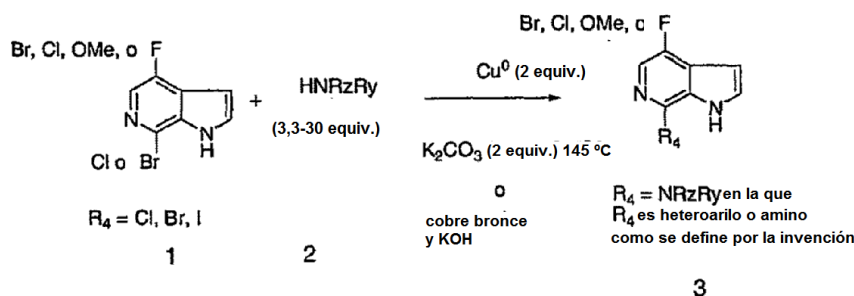
Los reactivos de boronato se preparan como se describe en la referencia 71. La reacción de reactivos de litio o Grignard con boratos de trialquilo genera boronatos. Como alternativa, los acoplamientos catalizados por paladio de reactivos de alcoxi diboro o alquilo diboro con haluro de arilo o heteroarilo pueden proporcionar reactivos de boro para su uso en acoplamientos de tipo Suzuki. Algunas condiciones ejemplares para el acoplamiento de un haluro con (MeO)BB(OMe)₂ usan PdCl₂ (dppf), KOAc, DMSO, a 80 °C hasta que la reacción se completa cuando está seguida de análisis por TLC o HPLC.

Se proporcionan ejemplos relacionados en la siguiente sección experimental.

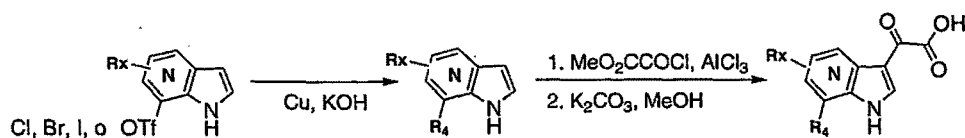
15

Se conocen y son aplicables procedimientos para la adición directa de reactivos arilo o heteroarilo organometálicos a heterociclos que contienen alfa cloro nitrógeno o los N-óxidos de heterociclos que contienen nitrógeno para los azaindoles. Algunos ejemplos son Shiotani et. Al. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34(3), 901-907; Fourmigue y col., J.Org. Chem. 1991, 56(16), 4858-4864.

ESQUEMA 12

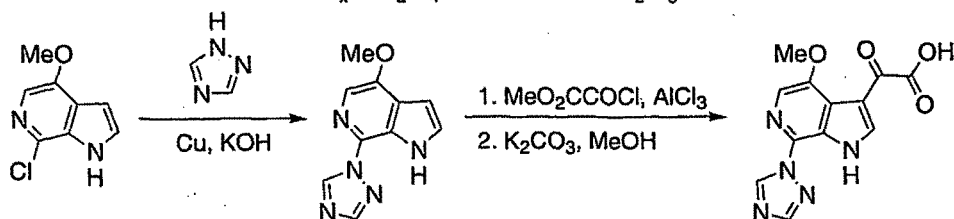


ESQUEMA 13



(R₄H es y heterorilo o amino libre de N-H)

R_x = R₂-R₄ para azaindoles o R₂-R₅ para indoles

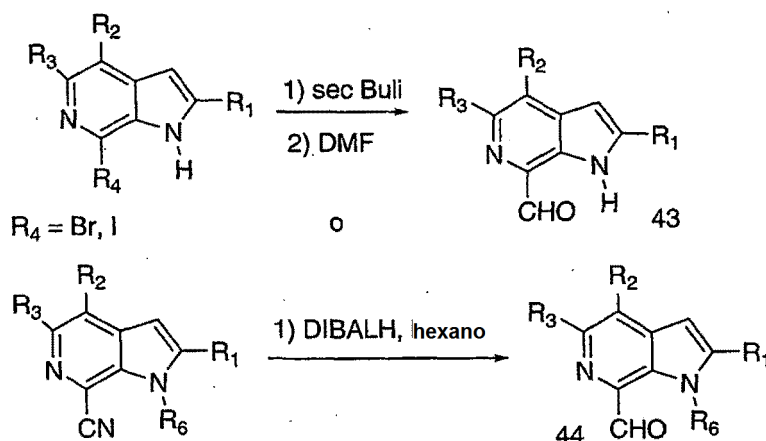


5 Como se muestra en los Esquemas 12 y 13, una mezcla del intermedio de halo-indol o halo-azaindol, 1-2 equivalentes de polvo de cobre, con 1 equivalente preferido para la serie de 4-F,6-azaindol y 2 equivalentes para la serie de 4-metoxi,6-azaindol; 1-2 equivalentes de carbonato potásico, con 1 equivalente preferido para la serie de 4-F,6-azaindol y 2 equivalentes para la serie de 4-metoxi,6-azaindol; y 2-30 equivalentes del reactivo heterocíclico correspondiente, con 10 equivalentes preferidos; se calentó a 135-160 °C durante 4 a 9 horas, con 5 horas a 160 °C preferentemente para la serie de 4-F,6-azaindol y 7 horas a 135 °C preferentemente para la serie 4-metoxi,6-azaindol. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de papel de filtro. El filtrado se diluyó con metanol y se purificó HPLC preparativa o gel de sílice. En muchos casos la cromatografía no es necesaria, el producto puede obtenerse por cristalización con metanol.

10

Como alternativa, la instalación de aminas o heteroarilos unidos a N puede realizarse calentando de 1 a 40 equivalentes de la amina apropiada y un equivalente del cloruro, bromuro o yoduro de aza indol con cobre bronce (de 0,1 a 10 equivalentes (preferentemente aproximadamente 2 equivalentes) y de 1 a 10 equivalentes de hidróxido potásico finamente purificado (preferentemente aproximadamente 2 equivalentes). Pueden emplearse temperaturas de 120 °C a 200 °C, siendo generalmente preferidas 140-160 °C. Para los materiales de partida volátiles puede emplearse un reactor cerrado herméticamente. La reacción se usa más comúnmente cuando el halógeno que se desplaza está en la posición 7 de un 6-aza o 4-azaindol, pero el procedimiento puede funcionar en la serie de 5-aza o cuando el halógeno está en una posición diferente (es posible la posición 4-7). Como se ha mostrado anteriormente, la reacción puede emplearse en azaindoles sin sustituir en la posición 3 o intermedios que contienen el dicarbonilo o la dicarbonil N-heteroaril piperazina intacta.

Esquema 16

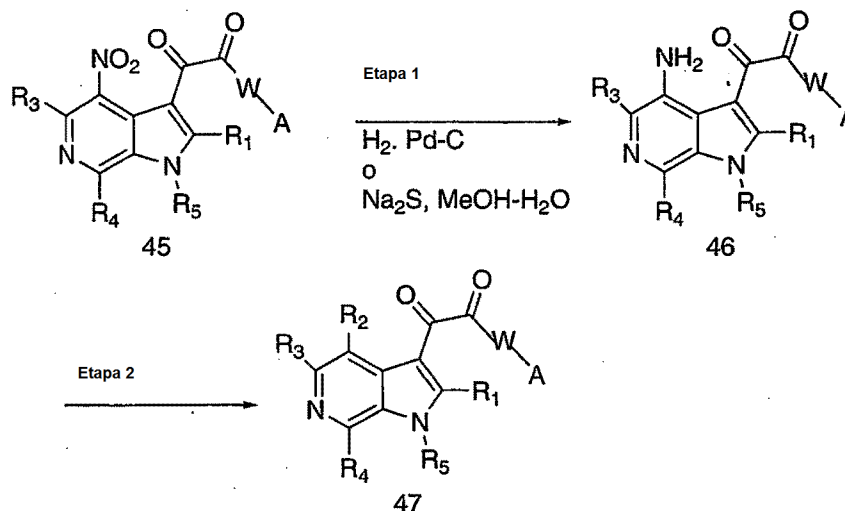


Se muestra una preparación posible de un intermedio de aldehído clave, 43, usando un procedimiento adaptado a partir del procedimiento de Gilmore y col., Synlett 1992, 79-80, en el Esquema 16 que se ha indicado anteriormente. El sustituyente aldehído se muestra solo en la posición R₄ con fines de claridad, y no debe considerarse como una limitación de la metodología. El intermedio de bromuro o yoduro se convierte en un intermedio de aldehído, 43, mediante intercambio de metal-halógeno y la posterior reacción con dimetilformamida en un disolvente aprótico apropiado. Las bases típicas que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, bases de alquil litio, tales como n-butil litio, *sec* butil litio o *terc*-butil litio o un metal, tal como metal litio. Un disolvente aprótico preferido es THF. Normalmente, la transmetalación se inicia a -78 °C. La reacción puede dejarse calentar para permitir que la transmetalación finalice, dependiendo de la reactividad del intermedio de bromuro. Después, la reacción se vuelve a enfriar a -78°C y se dejó reaccionar con dimetilformamida (permitir que la reacción se caliente puede ser necesario para permitir la reacción completa) para proporcionar un aldehído que se elabora para dar compuestos de Fórmula I. Otros procedimientos para la introducción de un grupo aldehído para formar intermedios de fórmula 43 incluyen reacciones de carbonilación catalizadas por metales de transición de bromo, trifluorometano sulfonilo o estaniol azaindoles adecuados. Como alternativa, los aldehídos pueden introducirse haciendo reaccionar aniones de indolilo o reactivos de indolilo de Grignard con formaldehído y después oxidando con MnO₂ o TPAP/NMO u otros oxidantes adecuados para proporcionar el intermedio 43.

La metodología descrita en T. Fukuda y col., Tetrahedron 1999, 55, 9151 y M. Iwao et. Al. Heterocycles 1992, 34(5), 1031 proporciona procedimientos para preparar indoles con sustituyentes en la posición 7. Las referencias de Fukuda proporcionan procedimientos para funcionalizar la posición C-7 de indoles protegiendo el nitrógeno del indol con un grupo 2,2-diethyl propanoilo y después desprotonándolo la posición 7 con *sec*/Buli en TMEDA para dar un anión. Este anión puede inactivarse con DMF, formaldehído o dióxido de carbono para dar el aldehído, bencilo alcohol, o ácido carboxílico, respectivamente, y el grupo protector se elimina con *t*-butóxido acuoso. Pueden conseguirse transformaciones similares convirtiendo indoles en indolina, litiación en C-7 y después volver a oxidar para dar el indol, tal como se ha descrito en la referencia de Iwao que se ha indicado anteriormente. El nivel de oxidación de cualquiera de estos productos puede ajustarse por procedimientos bien conocidos en la técnica, como la interconversión de alcohol, aldehído y grupos ácidos que se ha estudiado bien. También se apreciará que un grupo ciano puede convertirse fácilmente en un aldehído. Un agente reductor, tal como DIBALH en hexano, tal como el usado en Weyerstahl, P.; Schlicht, V.; Liebigs Ann/Recl. 1997,1, 175-177 o como alternativa catecolalano en THF, tal como se usó en Cha, J. S.; Chang, S. W.; Kwon, O. O; Kim, J. M.; Synlett. 1996, 2, 165-166 se conseguirá fácilmente en esta conversión para proporcionar los intermedios, tales como 44 (Esquema 16). Los procedimientos para sintetizar los nitrilos se muestran más adelante en esta solicitud. También se entenderá bien que un grupo alcohol, aldehído o ácido puede estar presente en el azaindol de partida y realizarse a través de las etapas sintéticas para dar un compuesto de Fórmula I en una forma protegida hasta que se conviertan en el sustituyente deseado en R₁ a R₄. Por ejemplo, puede protegerse un alcohol bencilico como un éter bencilico o éter silílico u otro grupo protector alcohol; un aldehído puede realizarse como un acetal, y un ácido puede protegerse como un éster u orto

éster hasta la desprotección deseada y realizarse mediante procedimientos bibliográficos.

Esquema 17



Etapa G. La Etapa 1 del Esquema 17 muestra la reducción de un grupo nitro en 45 para dar el grupo amino de 46.

- 5 Aunque se muestra en la posición 4 del azaindol, la química es aplicable a otros isómeros nitro. El procedimiento descrito en Ciurla, H.; Puszko, A.; *Khim Geterotsikl Soedin* 1996, 10, 1366-1371 usa hidrazina Níquel Raney para la reducción del grupo nitro para dar la amina. Robinson, R. P.; Donahue O, K. M.; Son, P. S.; Wagy, S. D.; *J. Heterocicl. Chem.* 1996, 33(2), 287-293 describen el uso de hidrogenación y Níquel Raney para la reducción del grupo nitro para dar la amina. Se describen condiciones similares por Nicolai, E.; Claude, S.; Teulon, J. M.; *J. Heterocicl. Chem.* 1994, 31(1), 73-75 para la misma transformación. Las siguientes dos referencias describen algunos reactivos basados en trimetilsilil azufre o cloruro que pueden usarse para la reducción de un grupo nitro para dar una amina. Hwu, J.R.; Wong, F.F.; Shiao, M.J.; *J. Org. Chem.* 1992, 57(19), 5254-5255; Shiao, M.J.; Lai, L.L.; Ku, W.S.; Lin, P.Y.; Hwu, J.R.; *J. Org. Chem.* 1993, 58(17), 4742-4744.

- 15 La etapa 2 del Esquema 17 describe procedimientos generales para la conversión de grupos amino en azaindoles o indoles en otra funcionalidad. El Esquema 18 también representa transformaciones de un amino azaindol en diversos intermedios y compuestos de Fórmula I.

El grupo amino en cualquier posición del azaindol, tal como 46 (Esquema 17), puede convertirse en un grupo hidroxil usando nitrito sódico, ácido sulfúrico y agua mediante el procedimiento de Klemm, L. H.; Zell, R.; *J. Heterocicl. Chem.* 1968, 5, 773.

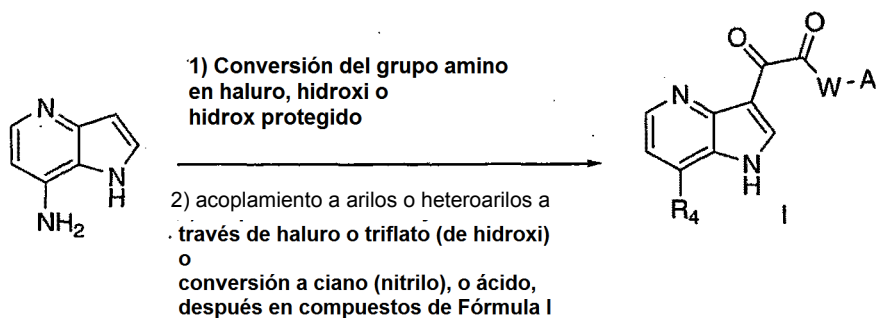
- 20 Bradsher, C. K.; Brown, F. C.; Porter, H. K.; *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 2357 describen cómo el grupo hidroxil puede alquilarse en condiciones convencionales o de Mitsunobu para formar éteres. El grupo amino puede convertirse directamente en un grupo metoxi por diazotización (nitrito sódico y ácido) e inmovilización con metanol.

- 25 El grupo amino de un azaindol, tal como 46, puede convertirse en flúor mediante el procedimiento de Sanchez usando HPF₆, NaNO₂ y agua por el procedimiento descrito en Sanchez, J. P.; Gogliotti, R. D.; *J. Heterocicl. Chem.* 1993, 30 (4), 855-859. Se describen otros procedimientos útiles para la conversión del grupo amino en Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; *Tetrahedron Lett.* 1993, 34(18), 2937-2940 y Sanchez, J. P.; Rogowski, J.W.; *J. Heterocicl. Chem.* 1987, 24, 215.

- 30 El grupo amino del azaindol, 46, también puede convertirse en un cloruro a través de diazotización y desplazamiento por cloruro como se describe en Ciurla, H.; Puszko, A.; *Khim Geterotsikl Soedin* 1996, 10, 1366-1371 o los procedimientos en Raveglia, L.F.; Giardina, G.A.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; *J. Heterocicl. Chem.* 1997, 34(2), 557-559 o los procedimientos en Matsumoto, J. I.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Mishimura, Y.; Egawa, H.; Mishimura, H.; *J. Med. Chem.* 1984, 27(3), 292; o como en Lee, T.C.; Salemnick, G.; *J. Org. Chem.* 1975, 24, 3608.

- 35 El grupo amino del azaindol, 46, también puede convertirse en un bromuro mediante diazotización y desplazamiento por bromuro como se describe en Raveglia, L.F.; Giardina, G.A.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; *J. Heterocicl. Chem.* 1997, 34(2), 557-559; Talik, T.; Talik, Z.; Ban-Oganowska, H.; *Synthesis* 1974, 293; y Abramovitch, R.A.; Saha, M.; *Can. J. Chem.* 1966, 44, 1765.

Esquema 18



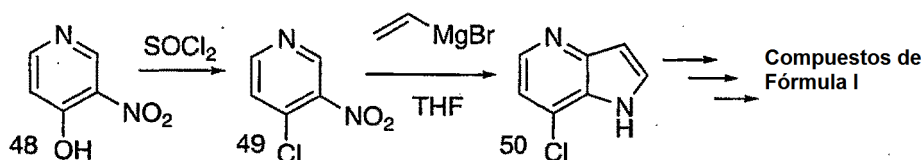
3) instalación de acido oxo-heteroaril piperazinacético como se describe.

Las etapas 2 y 3 pueden invertirse según sea apropiado.

5 La preparación de 4-amino4-azaindol y 7-metil-4-azaindol se describe en Mahadevan, I.; Rasmussen, M.J. Heterocicl. Chem. 1992, 29(2), 359-67. El grupo amino del 4-amino4-azaindol puede convertirse en halógenos, hidroxí, hidroxí protegido, triflato, como se ha descrito anteriormente en los Esquemas 17-18 para los compuestos 4-amino o por otros procedimientos conocidos en la técnica. La protección del nitrógeno del indol del 7-metil-4-azaindol mediante acetilación u otra estrategia seguido de oxidación del grupo 7-metilo con permanganato potásico o ácido crómico proporciona el 7-ácido/4-N-óxido. La reducción del N-óxido, como se describe a continuación, proporciona un intermedio a partir del cual instalar diversos sustituyentes en la posición R₄. Como alternativa, el 4-azaindol de partida que se preparó como se describe en Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. Heterocicl. Chem. 1992, 29(2), 359-67 puede derivarse en nitrógeno para proporcionar el 1-(2,2-dietilbutanoil)azaindol que después puede litiarse usando TMEDA/secBuLi como se describe en T. Fukuda y col., Tetrahedron 1999, 55, 9151-9162; seguido de conversión de las especies de litio para el ácido 7-carboxílico o 7-halógeno como se describe. La hidrólisis de la N-amida usando terc-butóxido acuoso en THF regenera el NH libre que después puede convertirse en los compuestos de Fórmula I. La química usada para funcionalizar la posición 7 también puede aplicarse a la serie 5 y 6 indol.

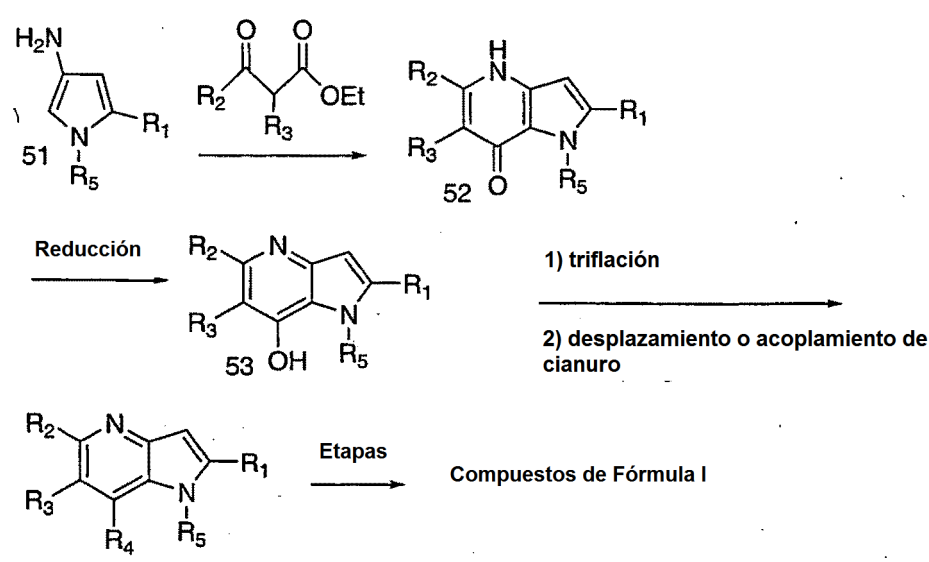
El Esquema 19 muestra la preparación de un 7-cloro-4-azaindol, 50, que puede convertirse en compuestos de Fórmula I mediante la química que se ha descrito previamente, especialmente la metodología de acoplamiento basado en paladio catalizado con estaño y boro que se ha descrito anteriormente. El cloro nitro indol, 49, está disponible en el mercado o puede prepararse a partir de 48 de acuerdo con el procedimiento de Delarge, J.; Lapiere, C. L. Pharm. Acta Helv. 1975, 50(6), 188-91.

Esquema 19



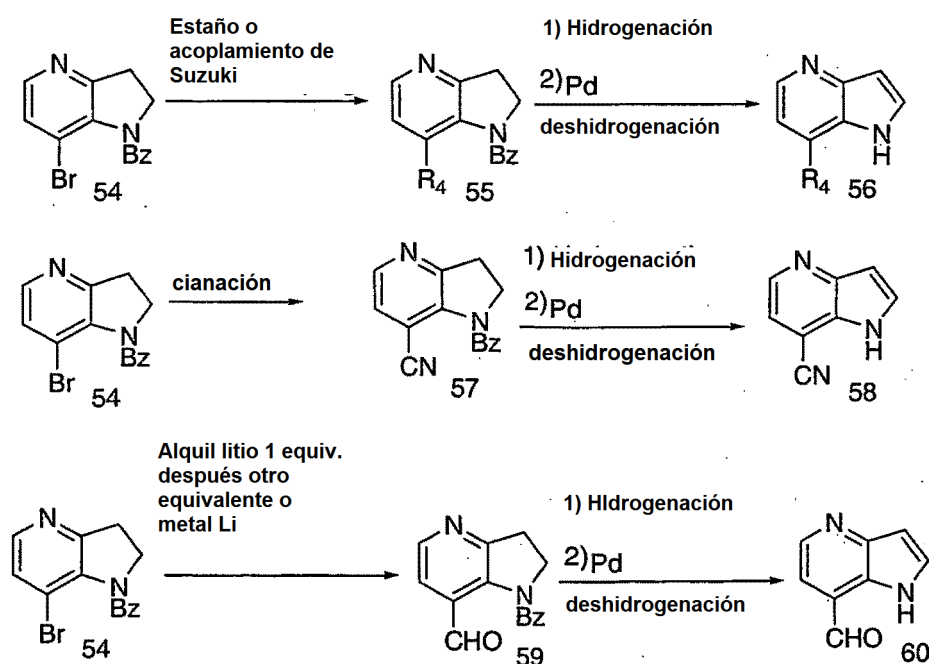
25 El Esquema 20, a continuación, muestra otra ruta sintética para 4-aza indoles sustituidos. El 3-aminopirrol, 51, se hizo reaccionar para proporcionar la pirrolopiridinona, 52, que después se redujo para dar el hidroxí azaindol, 53. Las pirrolo [2,3-b]piridinas descritas se prepararon de acuerdo con el procedimiento de Britten, A.Z.; Griffiths, G.W.G. Chem. Ind. (Londres) 1973, 6, 278. Después, el hidroxí azaindol, 53, puede convertirse en el triflato después se reaccionar para proporcionar compuestos de Fórmula I.

Esquema 20



Las siguientes referencias describen la síntesis de 7-halo o 7 ácido carboxílico, o derivados de 7-amido de 5-azaindolina que pueden usarse para construir compuestos de Fórmula I. Bychikhina, N. N.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L.N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1983,1, 58-62; Bychikhina, N. N.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L. N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1982, 3, 356-60; Azimov, V. A.; Bychikhina, N. N.; Yakhontov, L. N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1981, 12, 1648-53; Spivey, A.C.; Fekner, T.; Spey, S.E.; Adams, H. J. Org. Chem. 1999, 64(26), 9430-9443; Spivey, A.C.; Fekner, T.; Adams, H. Tetrahedron Lett. 1998, 39(48), 8919-8922. Los procedimientos descritos en Spivey y col., (dos referencias precedentes) para la preparación de 1-metil-7-bromo-4-azaindolina pueden usarse para preparar la 1-bencil-7-bromo-4-azaindolina, 54, mostrada a continuación en el Esquema 21. Puede usarse en acoplamientos de Stille o Suzuki para proporcionar 55, que se desprotege y se deshidrogena para proporcionar 56. Después, pueden elaborarse adicionalmente otros intermedios de azaindol útiles, tales como derivados de ciano, 57 y 58, y los derivados de aldehído, 59 y 60, para dar compuestos de Fórmula I.

Esquema 21



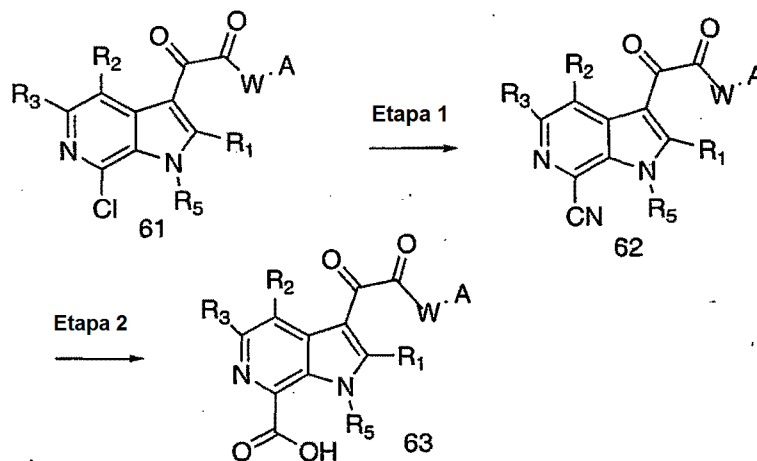
15

Como alternativa, los derivados de 5-azaindol 7-funcionalizados pueden obtenerse mediante funcionalización usando las metodologías de T. Fukuda y col., Tetrahedron 1999, 55,9151 y M. Iwao y col., Heterocycles 1992, 34(5),

1031 que se han descrito anteriormente para los 4- ó 6-azaindoles. Las posiciones 4 o 6 de los 5-aza indoles pueden funcionalizarse usando el N-óxido de azaindol.

La conversión de indoles en indolinas es bien conocida en la técnica y puede realizarse como se muestra o mediante los procedimientos descritos en Somei, M.; Saida, Y.; Funamoto, T.; Ohta, T. Chem. Pharm. Bull. 1987, 35(8), 3146-54; M. Iwao y col., Heterocycles 1992, 34(5), 1031; y Akagi, M.; Ozaki, K. Heterocycles 1987, 26(1), 61-4.

Esquema 22



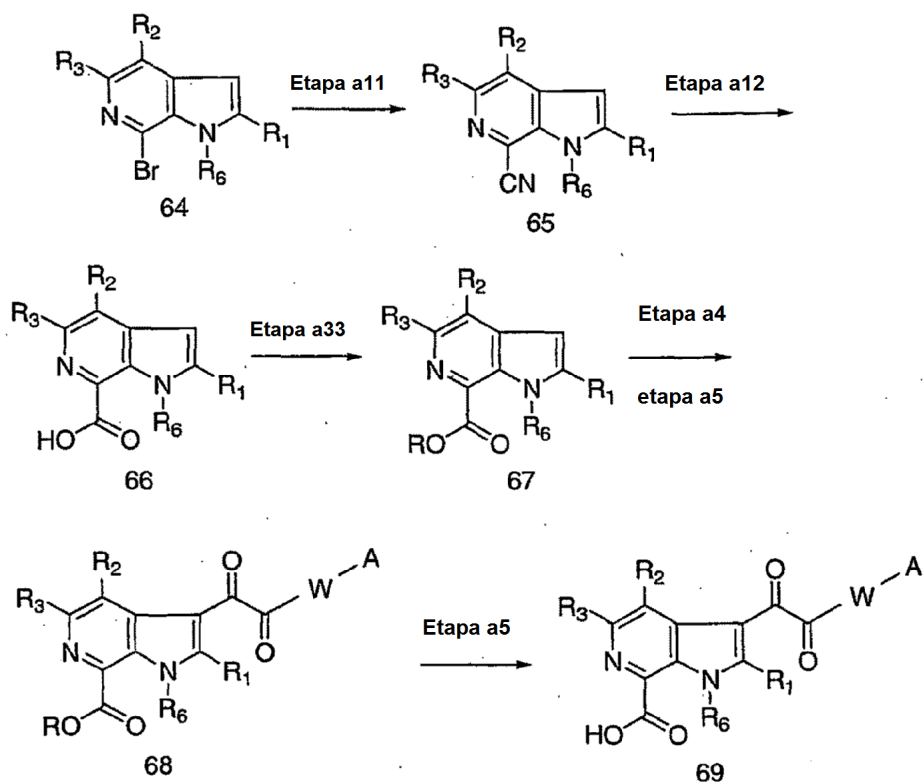
La preparación de azaindol oxoacetil o oxo piperidinas con ácidos carboxílicos puede realizarse a partir de nitrilo, aldehído o precursores de anión mediante hidrólisis, oxidación o inmovilización con CO₂, respectivamente. Como se muestra en el Esquema 22, Etapa 1, o el esquema a continuación etapa a12, un procedimiento para la formación del intermedio de, 62, es por desplazamiento de cianuro de un haluro en un anillo aza-indol. El reactivo de cianuro usado puede ser cianuro sódico, o más preferentemente cianuro de cobre o cinc. Las reacciones pueden realizarse en numerosos disolventes que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se usa DMF en el caso de cianuro de cobre. Procedimientos adicionales útiles para realizar la etapa 1 del Esquema 24 son Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y.; J. Heterocicl. Chem. 1995, 32(5), 1517-1519 que describen procedimientos para cianuro de cobre; Yutilov, Y.M.; Svertilova, I.A.; Khim Geterotsikl Soedin 1994, 8,1071-1075 que usan cianuro potásico; y Prager, R.H.; Tsopelas, C.; Heisler, T.; Aust. J. Chem. 1991,44 (2), 277-285 que usan cianuro de cobre en presencia de MeOS(O)₂F. El cloruro o más preferentemente un bromuro en el azaindol puede desplazarse por cianuro sódico en dioxano mediante el procedimiento descrito en Synlett. 1998, 3, 243-244. Como alternativa, pueden usarse dibromuro de níquel, cinc y trifenil fosfina para activar cloruros aromáticos y de heteroarilo cloruros para el desplazamiento mediante cianuro potásico en THF u otro disolvente adecuado por los procedimientos descritos en Sol. Pat. Eur., 831083, 1998.

La conversión del intermedio de ciano, 62, en el intermedio de ácido carboxílico, 63, se representa en la etapa 2, Esquema 22 o en la etapa a12, Esquema 23. Son bien conocidos y pueden emplearse en la técnica muchos procedimientos para la conversión de nitrilos en ácidos. Las condiciones adecuadas para la etapa 2 del Esquema 22 o la conversión del intermedio 65 en el intermedio 66 que se muestra a continuación, emplean hidróxido potásico, agua y un alcohol acuoso, tal como etanol. Normalmente, la reacción debe calentarse a la temperatura de reflujo durante una a 100 h. Otros procedimientos por hidrólisis incluyen los descritos en:

Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocicl. Chem. 1997,34(2), 493-499; Boogaard, A. T.; Pandit, U. K.; Koomen, G.-J.; Tetrahedron 1994, 50(8), 2551-2560; Rivalle, C.; Bisagni, E.; Heterocycles 1994, 38(2), 391-397; Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; J. Heterocicl. Chem. 1992, 29(6), 1465-1467.

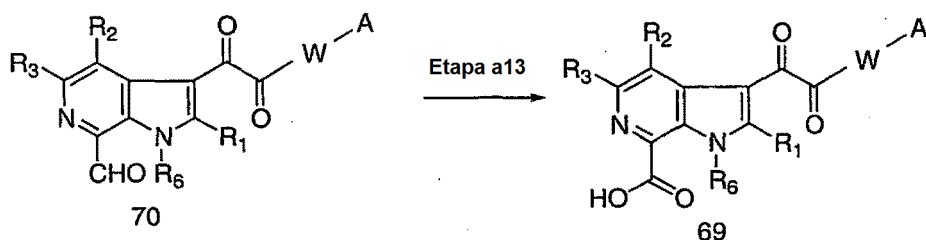
Después, el intermedio ácido, 66 (Esquema 23), puede esterificarse usando condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción del ácido con diazometano en un disolvente inerte, tal como éter, dioxano o THF dará el éster metílico. Después, el intermedio 67 puede convertirse en el intermedio 68 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2. Después, el intermedio 68 puede hidrolizarse para proporcionar el intermedio 69.

Esquema 23



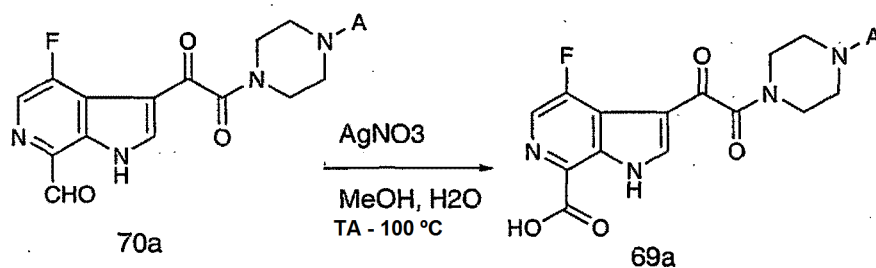
5 Como se muestra en el Esquema 24, etapa a13, se realiza otra preparación de los ácidos indoleoxacetilpiperazina 7-carboxílicos, 69, por oxidación del 7-carboxaldehído correspondiente, 70. Son adecuados numerosos oxidantes para la conversión de aldehído en ácido y muchos de estos se describen en textos de química orgánica convencionales, tales como: Larock, Richard C., Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations 2^a ed. Nueva York: Wiley-VCH, 1999. Un procedimiento preferido es el uso de nitrato de plata u óxido de plata en un disolvente, tal como metanol acuoso o anhidro a una temperatura de ~25 °C o hasta reflujo. La reacción se realiza normalmente durante una a 48 h y se controla normalmente por TLC o CL/EM hasta que la conversión completa del producto en el material de partida ocurre. Como alternativa, puede usarse KMnO_4 o $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$.

Esquema 24



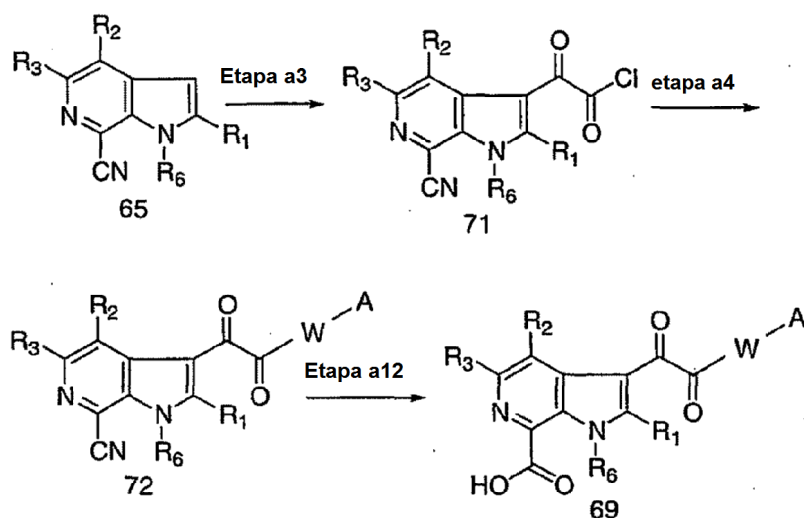
15 El Esquema 25 proporciona un ejemplo específico de la oxidación de un intermedio de aldehído, 70a, que puede usarse para proporcionar el intermedio de ácido carboxílico, 69a.

Esquema 25

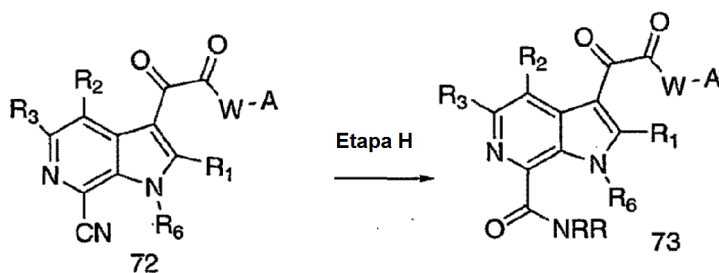


5 Como alternativa, el intermedio 69 puede prepararse por el procedimiento de síntesis de nitrilo realizado en un orden alternativo, como se muestra en el Esquema 26. La etapa de hidrólisis del nitrilo puede retrasarse y el nitrilo realizarse a través de la síntesis para proporcionar un nitrilo que puede hidrolizarse para proporcionar el ácido libre, 69, como se ha indicado anteriormente.

Esquema 26



Scheme 27



10 Etapa H. La conversión directa de nitrilos, tales como 72, en amidas, tales como 73, mostrada en el Esquema 27, Etapa H, puede realizarse usando las condiciones descritas en Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocicl. Chem. 1996, 33(4), 1051-1056 (describe el uso de ácido sulfúrico acuoso); Memoli, K.A.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(21), 3617-3618; Adolfsson, H.; Waernmark, K.; Moberg, C.; J. Org. Chem. 1994, 59(8), 2004-2009; y El Hadri, A.; Leclerc, G.; J. Heterocicl. Chem. 1993, 30(3), 631-635.

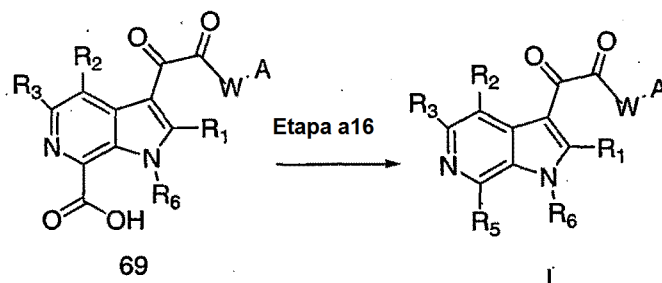
Etapa I. Para NH₂

Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocicl. Chem. 1997,34(2), 493-499; Boogaard, A. T.; Pandit, U. K.; Koomen, G.-J.; Tetrahedron 1994, 50(8), 2551-2560; Rivalle, C.; Bisagni, E.; Heterocycles 1994, 38(2), 391-397; Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; J. Heterocicl. Chem. 1992, 29(6), 1465-1467.

Etapa J.

5

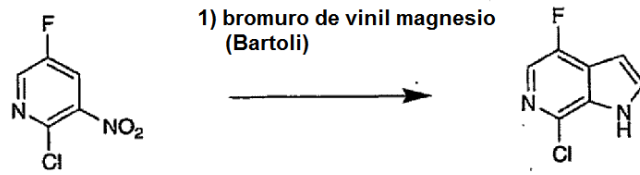
Esquema 28



El siguiente esquema (28A) muestra un ejemplo para la preparación de azaindoles 4-fluoro-7-sustituidos a partir de materiales de partida conocidos. Anteriormente, se mencionaron referencias para la síntesis de indol de Bartoli indol. En esta solicitud también se han descrito las condiciones para la transformación en los nitrilos, ácidos, aldehídos, heterociclos y amidas.

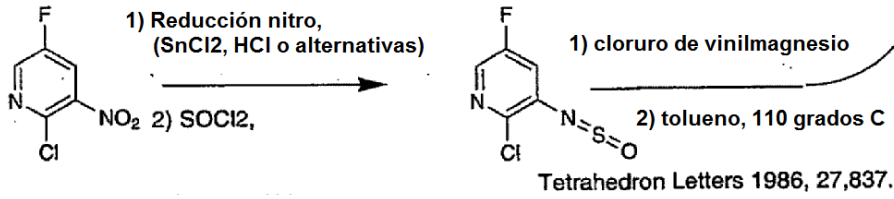
10

Esquema 28A

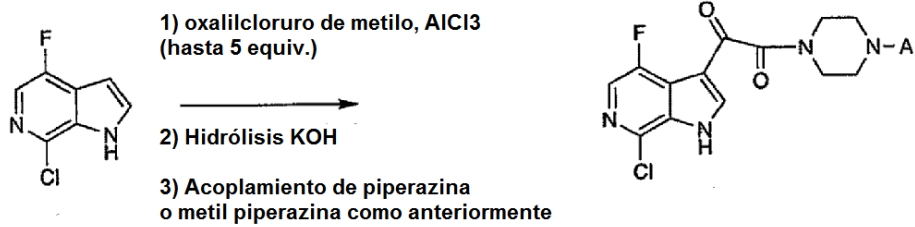


Preparado como en el documento US 5.811.432

O:

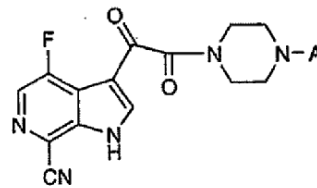
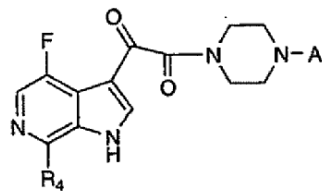


Preparado como en el documento US 5.811.432



Acoplamientos mediados por boro o estaño (Suzuki, Stille)

desplazamiento ciano (CuCN o KCN o NaCN)



Hidrólisis

DIBAL (reducción)

Heterociclos C-7

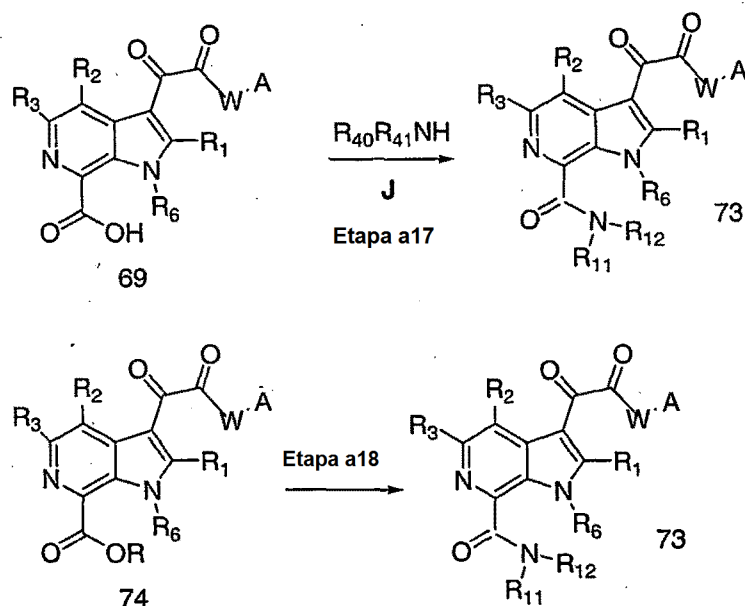
Amidas C-7

Ácido C-7

Aldehído C-7

Heterociclos C-7

Esquema 29

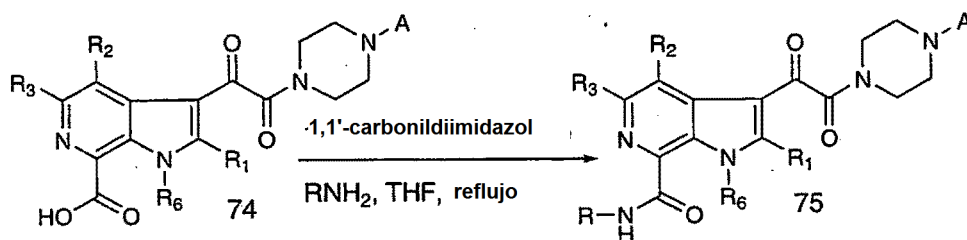


Las etapas a16, a17 y a18 incluyen reacciones y condiciones para la formación de enlace amida 1°, 2° y 3° como se muestra en los Esquemas 28 y 29 que proporcionan compuestos, tales como los de Fórmula 73.

- 5 Las condiciones de reacción para la formación de enlaces amida incluye cualquier reactivo que genere un intermedio reactivo para la activación del ácido carboxílico en la formación de amida, por ejemplo (pero sin limitación), haluro de acilo, a partir de carbodiimida, sal de acil iminio, anhídridos simétricos, anhídridos mixtos (incluyendo anhídridos fosfónicos/fosfínicos mixtos), ésteres activos (incluyendo silil éster, éster metílico y tioéster), carbonato de acilo, acil azida, sulfonato de acilo y sal de aciloxi N-fosfonio. La reacción de los ácidos indol carboxílicos con aminas para formar amidas puede medirse por las condiciones de formación de enlace amida convencionales descritas en la técnica. Algunos ejemplos para la formación de enlaces amida se enumeran en las referencias 41-53, pero esta lista no es limitante. Algunos ácidos carboxílicos para los reactivos de acoplamiento de amina que son aplicables son EDC, diisopropilcarbodiimida u otras carbodiimidas, PyBop (hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (HBTU). Un procedimiento particularmente útil para las reacciones de ácido azaindol 7-carboxílico en amida, probablemente en base a series análogas, es el uso de carbonil imidazol como el reactivo de acoplamiento, como se describe en la referencia 53. La temperatura de esta reacción puede ser inferior que la citada en la referencia, de 80 °C (o posiblemente inferior) a 150 °C o superior. Se representa una aplicación posible más específica en la que W es piperazinilo en el Esquema 30.
- 10
- 15

20

Esquema 30



25

Los siguientes procedimientos generales proporcionan una descripción más detallada para la preparación de indolcarboamidas y estos procedimientos se emplearon para la síntesis de compuestos similares a la Fórmula I, excepto que A formó una carboxamida. Estos procedimientos deben funcionar para se describió para proporcionar los compuestos de Fórmula I.

Procedimiento 1:

A una mezcla de un intermedio ácido, tal como 75, (1 equiv.), una amina apropiada (4 equiv.) y 1 equiv. de DMAP se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y después se añadió EDC (1 equiv.). La mezcla resultante debe agitarse a ta durante ~12

h, y después evaporarse al vacío. El residuo puede disolverse en un disolvente tal como MeOH, y someterse a purificación HPLC preparativa de fase inversa.

Procedimiento 2:

5 A una mezcla de una amina apropiada (4 equiv.) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) en THF (0,5 ml) se le debe añadir un intermedio ácido, tal como 74, y ~ 1 equiv. de NMM seguido de EDC. La mezcla de reacción puede agitarse a ta durante 12 h. Los productos volátiles deben evaporarse al vacío; y el residuo se disuelve en MeOH y se somete a purificación HPLC preparativa de fase inversa.

Procedimiento 3:

10 A una mezcla de un intermedio ácido, tal como 74, amina (4 equiv.) y DEPBT (preparado de acuerdo con Li, H.; Jiang, X. Ye, Y.; Fan, C.; Todd, R.; Goodman, M. *Organic Letters* 1999,1, 91); en DMF se la añade TEA. La mezcla resultante debe agitarse a ta durante 12 h; y después diluirse con MeOH y purificarse por HPLC preparativa de fase inversa.

Procedimiento 4:

15 Una mezcla de un intermedio ácido, tal como 74, y de 1,1-carbonildiimidazol en THF anhidro puede calentarse a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2,5 h, se añade la amina y el calentamiento continua. Después de un periodo de 3-20 h más a reflujo, la mezcla de reacción puede enfriarse y concentrarse al vacío. El residuo puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un compuesto de Fórmula I.

20 Además, el ácido carboxílico puede convertirse en un cloruro de ácido usando reactivos, tales como cloruro de tionilo (puro o en un disolvente inerte) o cloruro de oxalilo en un disolvente, tal como benceno, tolueno, THF o CH₂Cl₂. Como alternativa, las amidas pueden formarse por reacción del cloruro de ácido con un exceso de amoníaco, amina primaria o secundaria en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, THF o CH₂Cl₂ o con cantidades estequiométricas de aminas en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina o una base, tal como piridina o 2,6-lutidina. Como alternativa, el cloruro de ácido puede hacerse reaccionar con una amina en condiciones básicas (normalmente hidróxido sódico o potásico) en mezclas de disolvente que contienen agua y posiblemente un co-disolvente miscible, tal como dioxano o THF. Además, El ácido carboxílico puede convertirse en un éster, preferentemente un éster metílico o etílico, y después reaccionar con una amina. El éster puede formarse por
25 reacción con diazometano o como alternativa, trimetilsilil diazometano usando condiciones convencionales que son bien conocidas en la técnica. Pueden encontrarse referencias y procedimientos para usar estas u otras reacciones de formación de ésteres en la referencia 52 ó 54.

30 Referencias adicionales para la formación de amidas a partir de ácidos son: Norman, M.H.; Navas, F. III; Thompson, J.B.; Rigdon, G.C.; *J. Med. Chem.* 1996, 39(24), 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1997, 14, 2083-2088; Langry, K.C.; *Org. Prep. Proc. Int.* 1994, 26(4), 429-438; Romero, D.L.; Morge, R.A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P.D.; Palmer, J.R.; Johnson, P.D.; Smith, H.W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R.L.; Reusser, F.; Althaus, I.W.; Downey, K.M.; y col., *J. Med. Chem.* 1994, 37(7), 999-1014;
35 Bhattacharjee, A.; Mukho-padhyay, R.; Bhattacharjya, A.; *Indian J. Chem., Sect B* 1994, 33(7), 679-682.

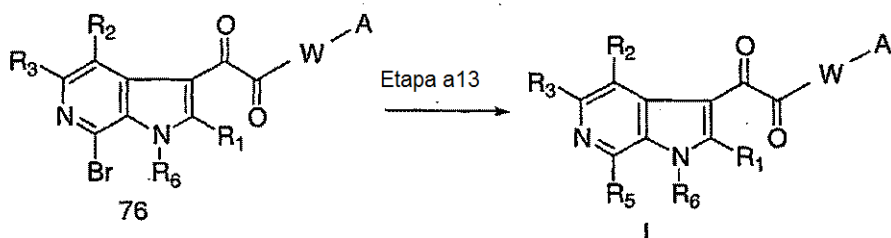
Se conoce bien en la técnica que los heterociclos pueden prepararse a partir de un aldehído, ácido carboxílico, éster del ácido carboxílico, amida del ácido carboxílico, haluro del ácido carboxílico, o un resto ciano o unirse a otro carbono sustituido con un bromuro u otro grupo saliente, tal como triflato, mesilato, cloruro, yoduro o fosfonato. Los procedimientos para preparar dichos intermedios a partir de intermedio descritos por el intermedio de ácido
40 carboxílico, 69, intermedio de bromo, 76, o intermedio de aldehído, 70 que se han descrito anteriormente se conocen por un químico experto típico. Los procedimientos o tipos de heterociclos que pueden construirse se describen en la bibliografía química. Algunas referencias representativas para descubrir dichos heterociclos y su construcción se incluyen en la referencia 55 a 67, pero no deben interpretarse como limitantes en ningún modo. Sin embargo, el examen de estas referencias muestra que están disponibles muchos procedimientos versátiles para sintetizar heterociclos sustituidos de diversas maneras y es evidente para un experto en la técnica que estos pueden aplicarse para preparar los compuestos de Fórmula I. Los químicos expertos en la técnica ahora pueden encontrar fácil, rápida y rutinariamente numerosas reacciones para preparar heterociclos, amidas, oximas u otros sustituyentes a partir de los materiales de partida que se han mencionado anteriormente buscando reacciones o preparaciones usando una base de datos electrónica convencional, tal como Scifinder (American Chemical Society), Crossfire (Beilstein), Theilheimer o Reaccs (MDS). Después, las condiciones de reacción identificadas por una búsqueda de este tipo pueden emplearse usando los sustratos descritos en esta solicitud para producir todos los compuestos previstos e incluidos por esta invención. En el caso de amidas, en la síntesis pueden usarse amidas disponibles en el mercado. Como alternativa, los programas de búsqueda que se han mencionado anteriormente pueden usarse para localizar preparaciones bibliográficas de amidas conocidas o procedimientos para sintetizar nuevas amidas.
50 Después, estos procedimientos se realizan por un experto en la técnica para proporcionar los compuestos de Fórmula I para su uso como agentes antiviricos.

Como se muestra a continuación en el Esquema 32, etapa a13, los azaindoles sustituidos adecuadamente, tales como el intermedio de bromoazaindol, 76, pueden experimentar acoplamientos mediados por metales con grupos

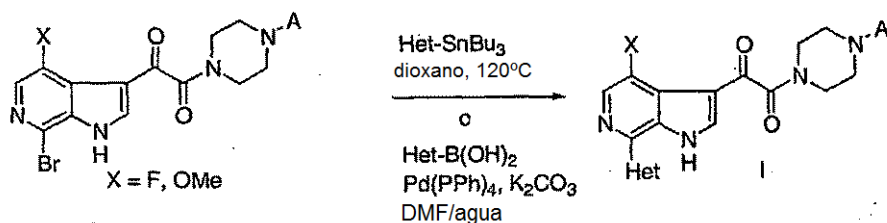
arilo, heterociclos o vinil estannanos para proporcionar compuestos de Fórmula I, en la que R₅ es arilo, heteroarilo o heterocíclico, por ejemplo. Los intermedios de bromoazaindol, 76 (o triflatos o yoduros de azaindol) pueden experimentar acoplamiento de tipo Stille con heteroarilestannanos como se muestra en el Esquema 32, etapa a13. Las condiciones para esta reacción son bien conocidas en la técnica y las referencias 68-70, así como la referencia 52 proporcionan numerosas condiciones además de los ejemplos específicos proporcionados en el Esquema 33 y en las realizaciones específicas. Puede también reconocerse bien que un indol estannano puede también acoplarse a un haluro o triflato de heterocíclico o arilo para construir los compuestos de Fórmula I. También puede emplearse acoplamiento de Suzuki (referencia 71) entre el intermedio de bromo, 76, y un boronato adecuado y algunos ejemplos específicos se incluyen en esta solicitud.

10

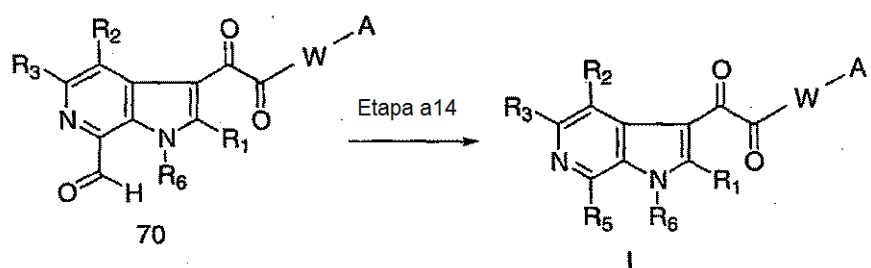
Esquema 32



Esquema 33



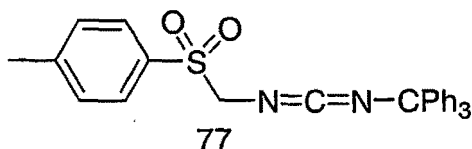
Esquema 34



15

Como se muestra en el Esquema 34, etapa a14, pueden usarse intermedios de aldehído, 70, para generar numerosos compuestos de Fórmula I. El grupo aldehído puede ser un precursor para cualquiera de los sustituyentes R₁ a R₅ pero, por simplicidad, se ha representado anteriormente la transformación para R₅. El intermedio de aldehído 70, puede hacerse reaccionar para llegar a incorporarse en un anillo como se describe en las reivindicaciones, o convertirse en un grupo acídico. El aldehído, 70, puede hacerse reaccionar un reactivo basado en Tosmic para generar oxazoles (referencias 42 y 43, por ejemplo). El aldehído, 70, puede hacerse reaccionar con un reactivo Tosmic y una amina para dar imidazoles como en la referencia 72 o el intermedio de aldehído, 70, puede hacerse reaccionar con hidroxilamina para dar una oxima que es un compuesto de Fórmula I como se describe a continuación. La oxidación de la oxima con NBS, hipoclorito de t-butilo, o los demás reactivos conocidos, debe proporcionar el N-óxido que reacciona con alquinos o 3 alcoxi vinil ésteres para dar isoxazoles de sustitución variable. La reacción del intermedio de aldehído 70, con el reactivo conocido, 77 (referencia 70) mostrado a continuación en condiciones básicas proporcionará 4-amino-tritil oxazoles.

25



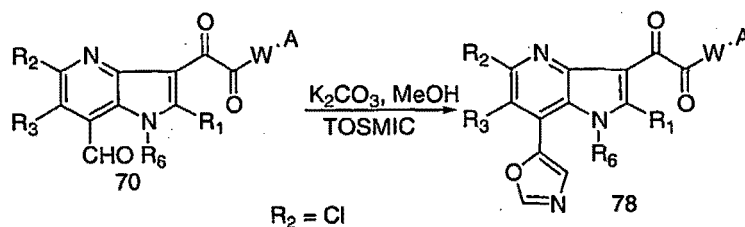
La retirada del grupo tritilo debe proporcionar 4-amino oxazoles que pueden sustituirse por acilación, alquilación reductora o reacciones de alquilación o reacciones de formación de heterociclos. El tritilo puede reemplazarse con un grupo protector alternativo, tal como un monometoxi tritilo, CBZ, bencilo o un grupo silito apropiado si se desea.

5 La referencia 73 demuestra la preparación de oxazoles que contienen un resto trifluorometilo y las condiciones descritas en el mismo demuestran la síntesis de oxazoles con grupos metilos fluorados adjuntos a ellos.

El aldehído también puede hacerse reaccionar con un metal o Grignard (alquilo, arilo o heteroarilo) para generar alcoholes secundarios. Estos serán eficaces y podrán oxidarse para dar la cetona con TRAP o MnO₂ o PCC, por ejemplo, para proporcionar cetonas de Fórmula I que pueden usarse para el tratamiento o reacción con reactivos de metales para dar alcoholes terciarios o como alternativa convertidos en oximas por reacción con clorhidrato de hidroxilaminas en disolventes etanólicos. Como alternativa, el aldehído puede convertirse en bencil aminas a través de aminación reductora. Un ejemplo de formación de oxazol mediante un reactivo Tosmic se muestra a continuación en el Esquema 35. La misma reacción funcionará con aldehídos en otras posiciones y también en las series 5 y 6 aza indol.

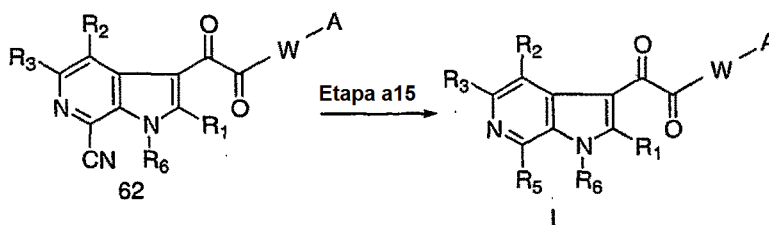
15

Esquema 35



El Esquema 36 muestra en la etapa a15, un intermedio ciano, tal como 62, que puede convertirse directamente en compuestos de Fórmula I a través de la formación de heterociclos o la reacción con reactivos organometálicos.

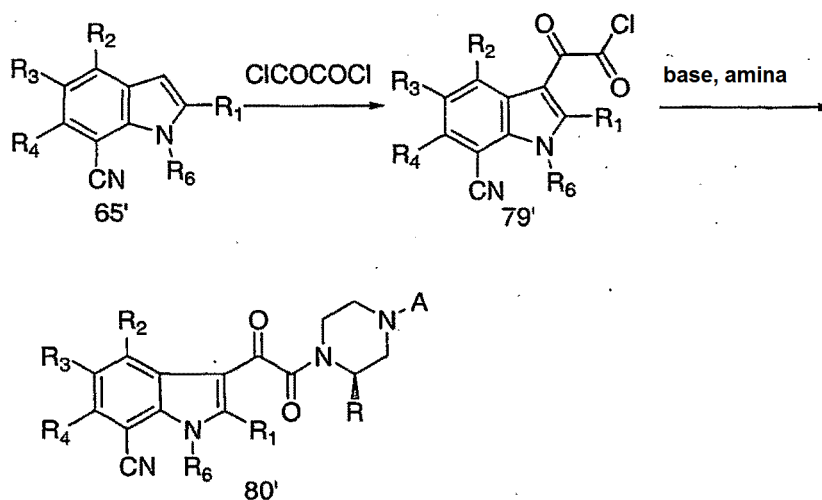
Esquema 36



20

El Esquema 37 muestra un procedimiento para la acilación de un intermedio de cianoindol de fórmula 65' con cloruro de oxalilo que dará cloruro de ácido, 79', que después puede acoplarse con la amina apropiada en presencia de base para proporcionar 80'.

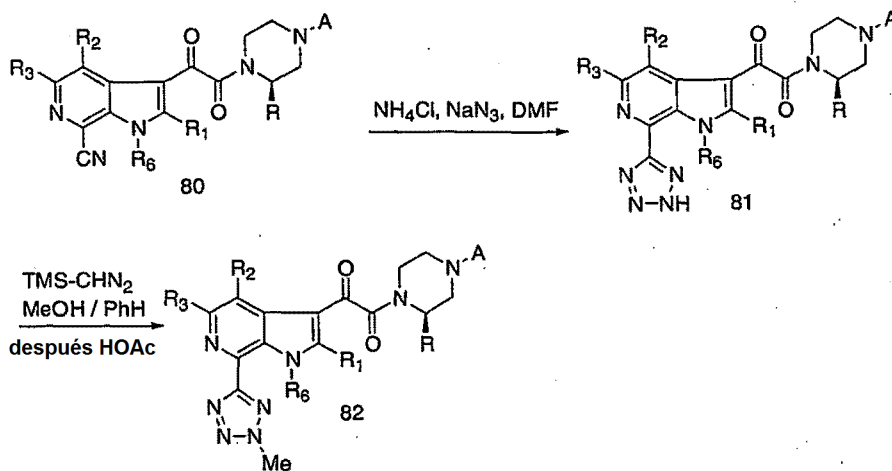
Esquema 37



El intermedio nitrilo, 80, puede convertirse en el tetrazol de fórmula 81, que después puede alquilarse trimetilsilildiazometano para dar el compuesto de fórmula 82 (Esquema 38).

5

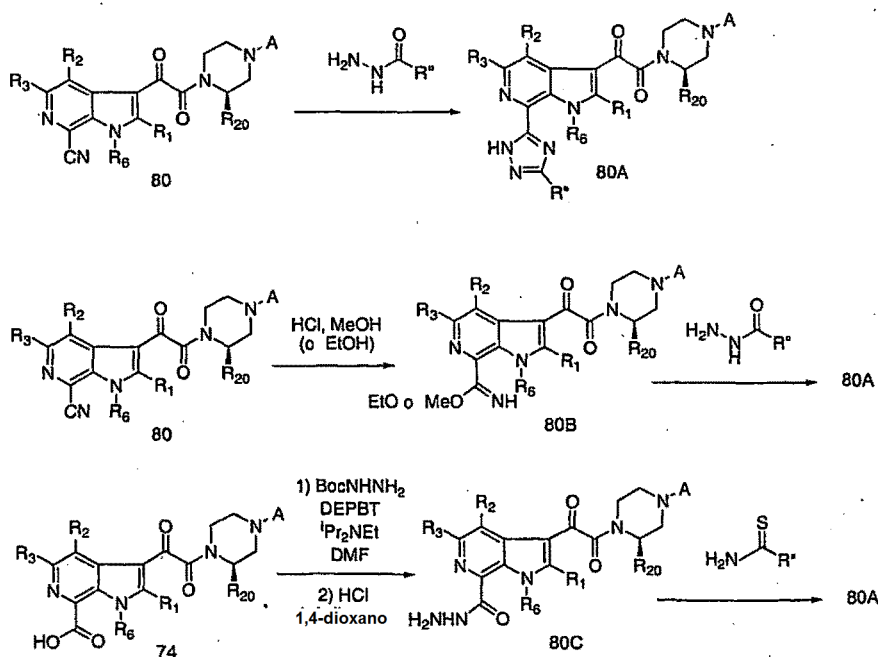
Esquema 38



10

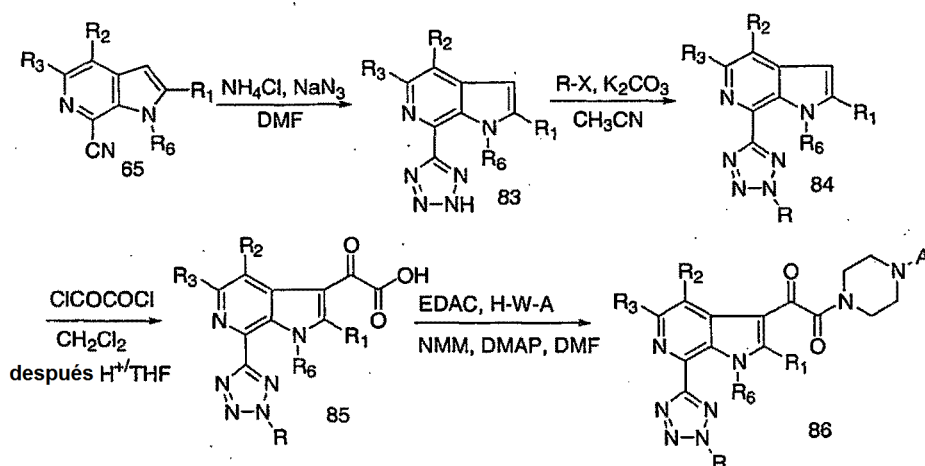
Como se muestra en el Esquema 38A, el intermedio de nitrilo 80 puede derivarse para dar el triazol de fórmula 80A por fusión directa con hidrazidas. El intermedio 80 también puede convertirse en el imidato 80B (o en tioacetamida), que después puede condensarse con hidrazidas para proporcionar el triazol 80A. Como alternativa, el intermedio de ácido 74 puede convertirse en la hidrazida 80C, que después puede condensarse con tioacetamidas para dar el triazol 80A.

Esquema 38A



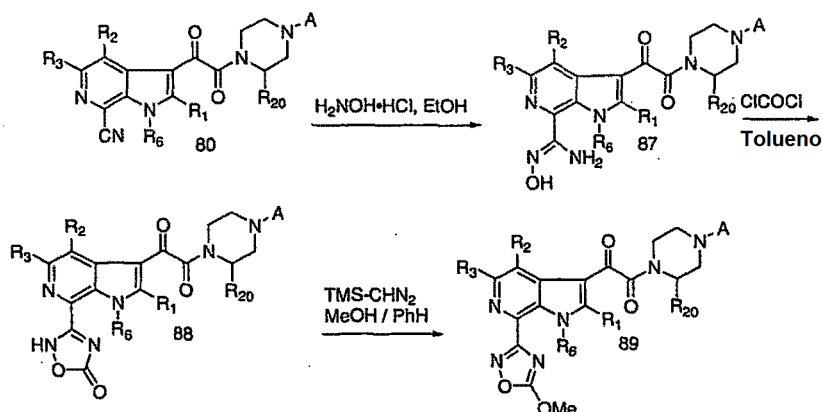
5 La alquilación de tetrazol con haluros de alquilo se realizará antes de la acilación de azaindol como se muestra en el Esquema 39. El intermedio 65 puede convertirse en el tetrazol, 83, que puede alquilarse para proporcionar 84. Después, el intermedio 84 puede acilarse e hidrolizarse para proporcionar 85 que puede someterse a condiciones de formación de amida para proporcionar 86. El grupo adjunto al tetrazol puede ser bastante diverso y todavía muestra una potencia impresionante.

Esquema 39



10 El Esquema 40 muestra que un oxadiazol, tal como 88, puede prepararse mediante la adición de hidroxilamina al nitrilo, 80, seguido del cierre del anillo del intermedio 87 con fosgeno. La alquilación de oxadiazol, 88, con trimetilsilildi-azometano proporcionará el compuesto de fórmula 89.

Esquema 40



5 Un 7-cianoindol, tal como 80, puede convertirse de forma eficaz en el imidato éster en condiciones de Pinner convencionales usando 1,4-dioxano como disolvente. El imidato éster puede hacerse reaccionar con nucleófilos de nitrógeno, oxígeno y azufre para proporcionar indoles C7-sustituidos, por ejemplo: imidazolininas, bencimidazoles, azabencimidazoles, oxazolinas, oxadiazoles, tiazolinas, triazoles, pirimidinas y amidinas, etc. Por ejemplo, el imidato puede hacerse reaccionar con acetil hidrazida con calentamiento en un disolvente no participante, tal como dioxano, THF o benceno, por ejemplo. (puede ser necesario una base acuosa o una base alcohólica en un disolvente alcohólico que se va a añadir para realizar la ciclación deshidratante final en algunos casos) para formar una metil-triazina.

10 Pueden usarse otras hidrazinas. Las triazinas también pueden instalarse mediante acoplamiento de estanoil triazinas con 4,5,6 ó 7-bromo o cloro azaindoles. Los ejemplos dan proporcionan un ejemplo de la formación de muchos de estos heterociclos.

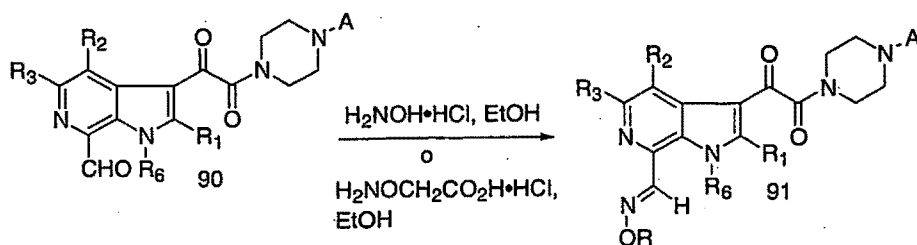
Referencias:

- (1) Das, B. P.; Boykin, D. W. J. Med. Chem. 1977, 20, 531.
- 15 (2) Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 1393.
- (3) Francesconi, I.; Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R.; McCurdy, D.; Boykin, D. W. J. Med Chem. 1999, 42, 2260.

El Esquema 41 muestra que la adición de hidroxilamina o ácido hidroxilamina acético al intermedio de aldehído 90 puede proporcionar las oximas de Fórmula 91.

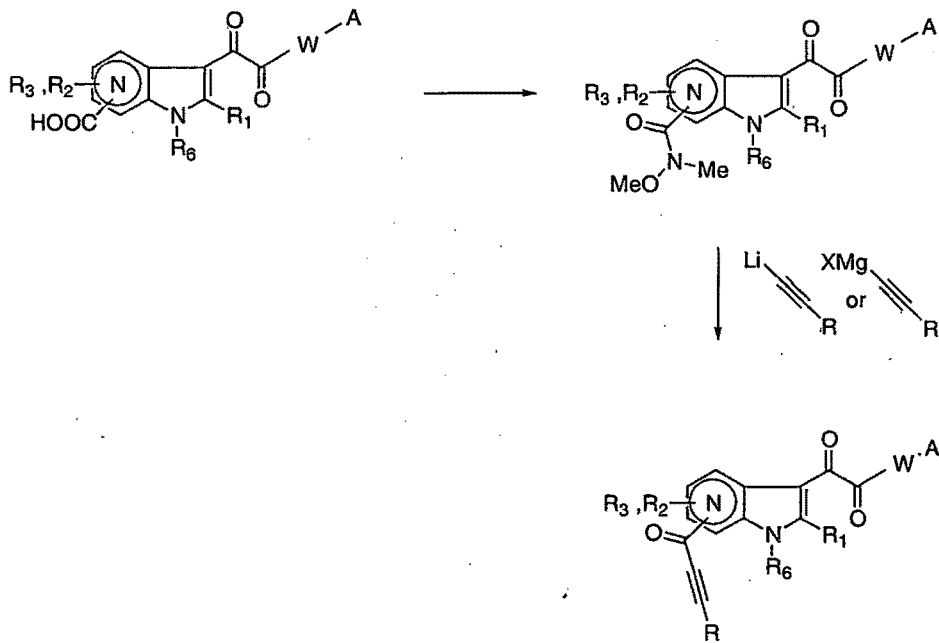
20

Esquema 41

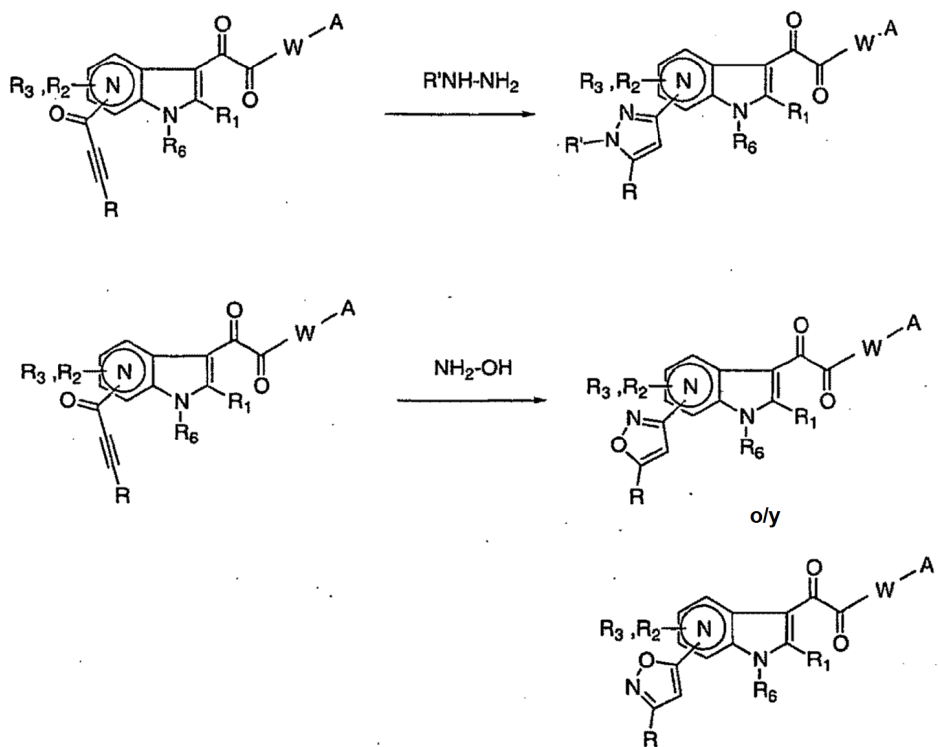


Un ácido puede ser un precursor para los sustituyentes R₁ a R₅ cuando ocupe la posición correspondiente, tal como R₅ como se muestra en el Esquema 42.

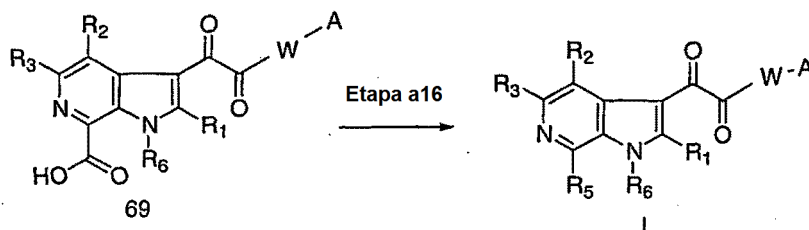
Esquema 41a



Esquema 41a (continuación)



Esquema 42

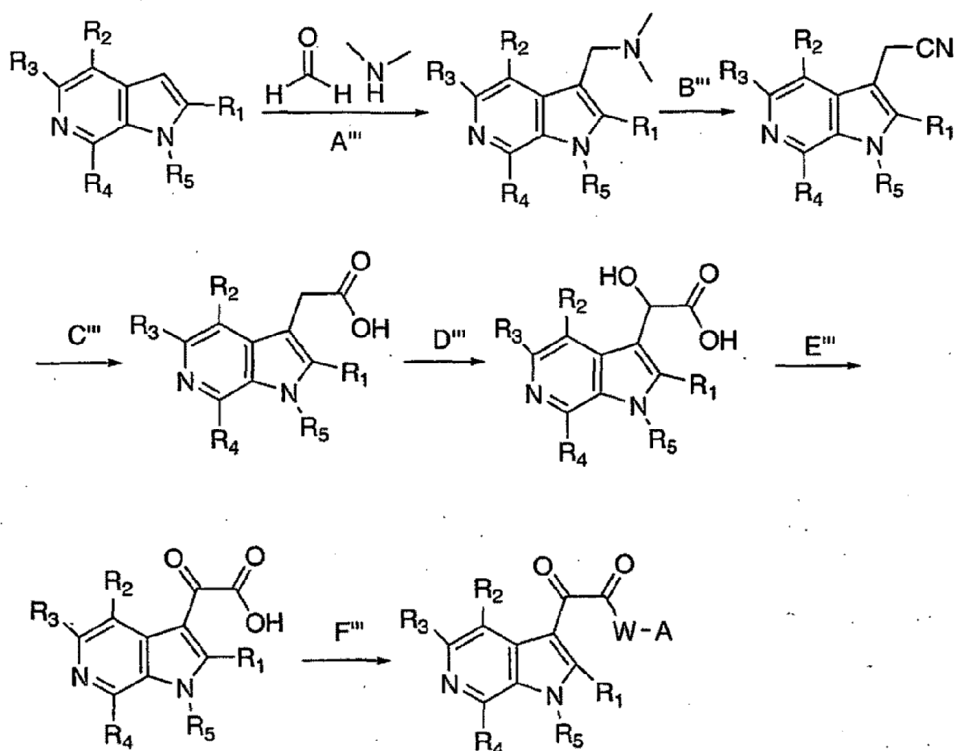


Un intermedio de ácido, tal como 69, puede usarse como un precursor versátil para generar numerosos compuestos sustituidos. El ácido puede convertirse en bromuro de hidrazonilo y después un pirazol mediante la referencia 74. Un procedimiento para la síntesis general del heterociclo será convertir el ácido en una alfa bromo cetona (ref. 75) por conversión para dar el cloruro de ácido usando procedimientos convencionales, reacción con diazometano, y finalmente reacción con HBr. La alfa bromo cetona puede usarse para preparar muchos compuestos diferentes de Fórmula I ya que puede convertirse en muchos heterociclos u otros compuestos de Fórmula I. Las alfa amino cetonas pueden prepararse por desplazamiento del bromuro con aminas. Como alternativa, la alfa bromo cetona puede usarse para preparar heterociclos que no están disponibles directamente a partir del aldehído o el ácido. Por ejemplo, usando las condiciones de Hulton de la referencia 76 para reaccionar con la alfa bromo cetona proporcionará oxazoles. La reacción de la alfa bromocetona con urea mediante los procedimientos de la referencia 77 proporcionará 2-amino oxazoles. La alfa bromocetona también puede usarse para generar furanos usando beta ceto ésteres (ref. 78-80) u otros procedimientos, pirroles (a partir de beta dicarbonilos como en la ref. 81 o mediante procedimientos de Hantsch (ref. 82) tiazoles, isoxazoles e imidazoles (ref. 83) por ejemplo usando procedimientos bibliográficos. El acoplamiento del cloruro de ácido que se ha mencionado anteriormente con N-metil-O-metil hidroxil amina proporcionará una "Amida de Weinreb" que puede usarse para reaccionar con reactivos de alquil litio o reactivos de Grignard para generar cetonas. La reacción del anión de Weinreb con un dianión de una hidroxil amina generará isoxazoles (ref. 84). La reacción con un litio acetilénico u otro carbanión generará alquinil indol cetonas, una transformación representada en el Esquema 41a. La reacción de este intermedio de alquinilo con diazometano u otros compuestos diazo darán pirazoles (ref. 85, Esquema 41a). La reacción con azida o hidroxil amina proporcionará heterociclos después de la eliminación de agua. Los óxidos de nitrilo reaccionarán con la alquinil cetona para dar isoxazoles (ref. 86). La reacción del ácido inicial para proporcionar un cloruro de ácido usando, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo o cloruro de trifenil fosfina/carbono proporciona un intermedio útil según se ha indicado anteriormente. La reacción del cloruro de ácido con un isocianuro sustituido con alfa éster y una base proporcionará oxazoles 2-sustituidos (ref. 87). Estos pueden convertirse en aminas, alcoholes o haluros usando reducciones convencionales o reordenamientos de tipo Hoffman/Curtius.

El Esquema 43 describe la química alternativa para instalar el resto de oxoacetil piperazina en la posición 3 de los azaindoles. La etapa A''' en el Esquema 43 representa una reacción con formaldehído y dimetilamina usando las condiciones de Frydman, B.; Despuy, M.E.; Rapoport, H.; J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 3530 que proporcionará el compuesto de dimetilamino que se muestra.

La etapa B''' muestra que el desplazamiento con cianuro potásico proporcionará el derivado ciano de acuerdo con el procedimiento descrito en Miyashita, K.; Kondoh, K.; Tsuchiya, K.; Miyabe, H.; Imanishi, T.; Chem. Pharm. Bull. 1997, 45(5), 932-935 o en Kawase, M.; Sinhababu, A.K.; Borchardt, R.T.; Chem. Pharm. Bull. 1990, 38(11), 2939-2946. La misma transformación puede también realizarse usando TMS-CN y una fuente de fluoruro de tetrabutylamonio como en Iwao, M.; Motoi, O.; Tetrahedron Lett. 1995, 36(33), 5929-5932. También puede usarse cianuro sódico.

Esquema 43



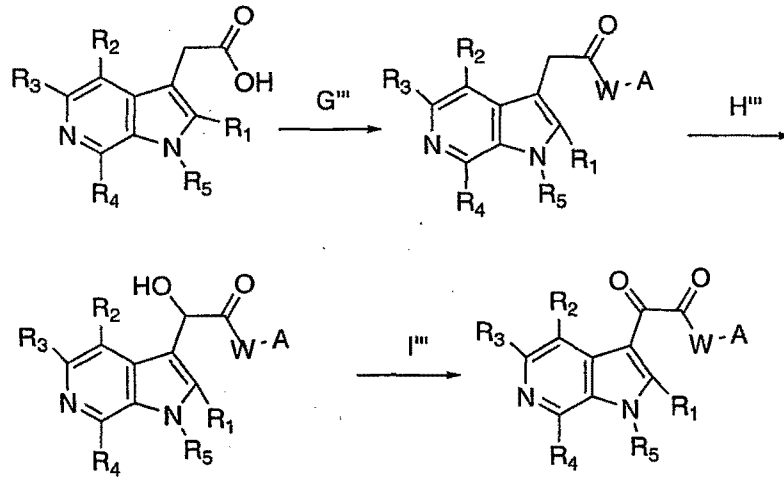
La etapa C''' del Esquema 43 representa que hidrólisis del nitrilo con hidróxido sódico y metanol proporcionará el ácido a través de los procedimientos mostrados en Iwao, M.; Motoi, O.; *Tetrahedron Lett.* 1995, 36(33), 5929-5932 por ejemplo. Otras condiciones de hidrólisis básicas usando NaOH o KOH como se describe en Thesing, J.; y col.; *Chem. Ber.* 1955, 88, 1295 y Geissman, T.A.; Armen, A.; *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3916. El uso de una enzima de nitrilasa para conseguir la misma transformación se describe por Klempier N, de Raadt A, Griengl H, Heinisch G, *J. Heterocicl. Chem.*, 1992 29, 93, y puede ser aplicable.

La etapa D''' del Esquema 43 representa una alfa hidroxilación que puede realizarse mediante los procedimientos que se describen en Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; *Tetrahedron Lett.* 1996, 37(42), 7477-7480; Robinson, R.A.; Clark, J. S.; Holmes, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115(22), 10400-10401 (KN(TMS)₂) y después canforsulfoniloxaziridina u otra oxaziridina; y Davis, F.A.; Reddy, R.T.; Reddy, R.E.; *J. Org. Chem.* 1992, 57(24), 6387-6389.

La etapa E''' del Esquema 43 muestra procedimientos para la oxidación del alfa hidroxí éster para dar la cetona que puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Mohand, S.A.; Levina, A.; Muzart, J.; *Synth. Comm.* 1995, 25 (14), 2051-2059. Un procedimiento preferido para la etapa E''' es el de Ma, Z.; Bobbitt, J.M.; *J. Org. Chem.* 1991, 56(21), 6110-6114 que usa 4-(NH-Ac)-TEMPO en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de ácido para toluenosulfónico. El procedimiento descrito en Corson, B.B.; Dodge, R.A.; Harris, S.A.; Hazen, R.K.; *Org. Synth.* 1941, 1, 241 para la oxidación del alfa hidroxí éster para dar la cetona usa KmnO₄ como oxidante. Otros procedimientos para la oxidación del alfa hidroxí éster para dar la cetona incluyen los descritos en Hunaeus, Zincke; *Ber. Dtsch Chem. Ges.* 1877,10,1489; Acree; *Am. Chem.* 1913, 50, 391; y Claisen; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1877, 10, 846.

La etapa F''' del Esquema 43 representa las reacciones de acoplamiento que pueden realizarse como se ha descrito previamente en la solicitud y por un procedimiento preferido que se describe en Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Organic Lett.*, 1999, 1, 91-93 y emplea 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT); un nuevo reactivo de acoplamiento con resistencia notable a la racemización.

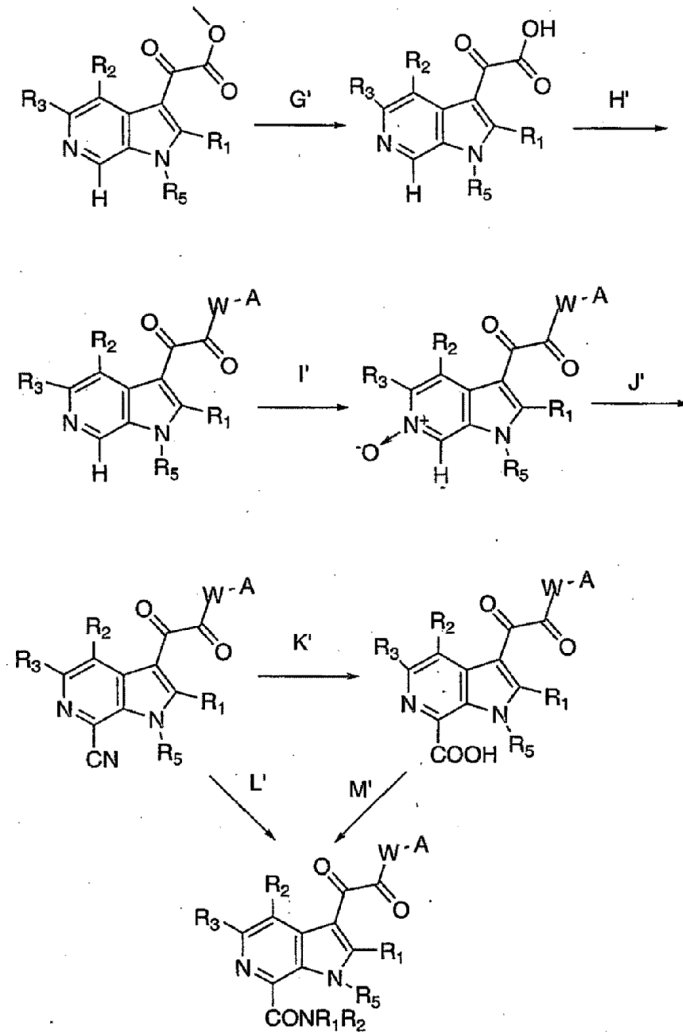
Esquema 44



El Esquema 44 representa la preparación de compuestos de Fórmula I por acoplamiento de HWC(O)A al ácido como se describe en la Etapa F''' del Esquema 43, seguido de hidroxilación como en la Etapa D''' del Esquema 43 y oxidación como se ha descrito en la Etapa E''' del Esquema 43.

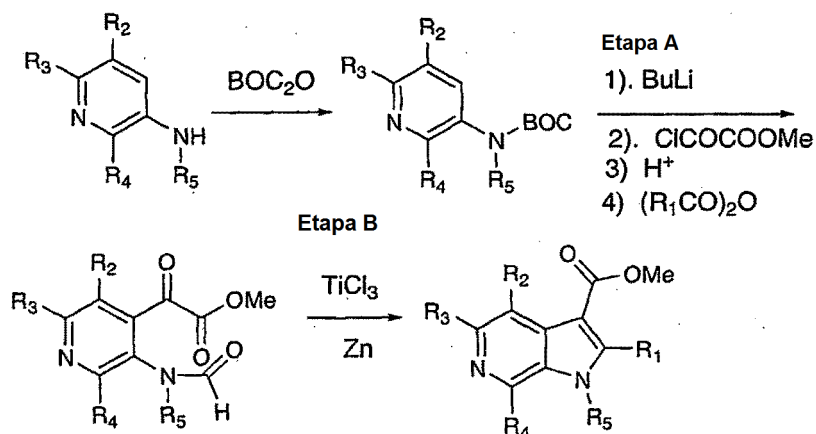
5

Esquema 45



El Esquema 45 representa un procedimiento para la preparación que puede usarse para obtener compuestos amido de Fórmula I. La etapa G' representa hidrólisis de éster seguido de formación de amida (Etapa H' como se describe en la Etapa F''' del Esquema 43). La etapa I' del Esquema 45 representa la preparación del N-óxido que puede realizarse de acuerdo con los procedimientos en Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172; y Ohmato, T.; Koike, K.; Sakamoto, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 390. La cianación del N-óxido se muestra en la Etapa J' del Esquema 45 que puede realizarse de acuerdo con Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606 y Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172. La hidrólisis del nitrilo para dar el ácido se representa en la Etapa K' del Esquema 45 de acuerdo con procedimientos tales como Shiotani, S.; Tanigucchi, K.; J. Heterocicl. Chem. 1996, 33(4), 1051-1056; Memoli, K.A.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(21), 3617-3618; Adolfsson, H.; Waemmark, K.; Moberg, C.; J. Org. Chem. 1994, 59(8), 2004-2009; y El Hadri, A.; Leclerc, G.; J. Heterocicl. Chem. 1993, 30(3), 631-635. La etapa L' del Esquema 45 representa un procedimiento que puede usarse para la preparación de compuestos amido de Fórmula I a partir del derivado ciano que puede realizarse de acuerdo con procedimientos descritos en Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocicl. Chem. 1997, 34(2), 493-499; Boogaard, A.T.; Pandit, U.K.; Koomen, G.-J.; Tetrahedron 1994, 50(8), 2551-2560; Rivalle, C.; Bisagni, E.; Heterocycles 1994, 38(2), 391-397; y Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; J. Heterocicl. Chem. 1992, 29(6), 1465-1467. La etapa M' del Esquema 45 muestra un procedimiento que puede usarse para la preparación de compuestos amido de Fórmula I a partir del derivado de ácido que puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Norman, M.H.; Navas, F. III; Thompson, J.B.; Rigdon, G.C.; J. Med. Chem. 1996, 39(24), 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1997, 14, 2083-2088; Langry, K. C.; Org. Prep. Proced. Int. 1994, 26(4), 429-438; Romero, D.L.; Morge, R.A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P.D.; Palmer, J.R.; Johnson, P.D.; Smith, H.W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R.L.; Reusser, F.; Althaus, I.W.; Downey, K.M.; y col.; J. Med. Chem. 1994, 37(7), 999-1014 and Bhattacharjee, A.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; Indian J. Chem., Sect B 1994, 33 (7), 679-682.

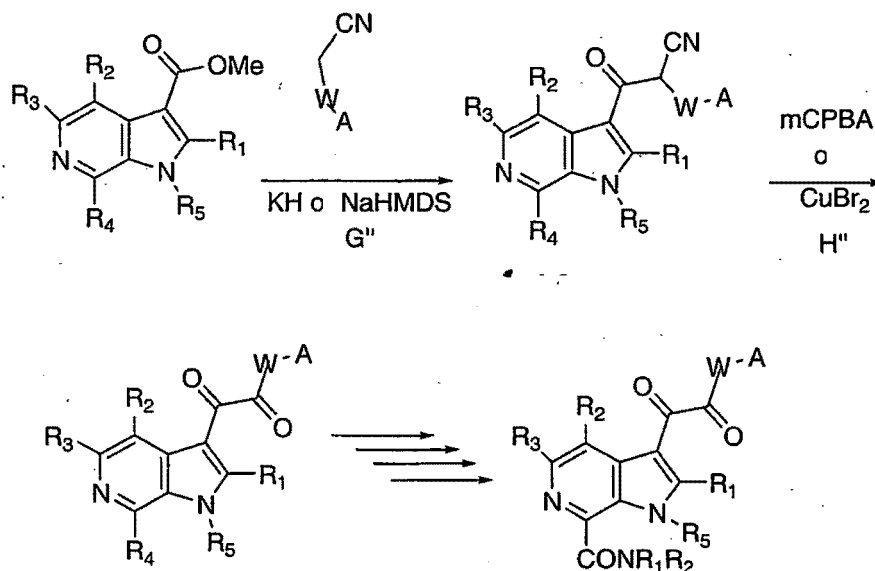
Esquema 46



El Esquema 46 muestra un procedimiento que puede usarse para la síntesis de un derivado de ácido azaindol acético. La protección del grupo amina puede efectuarse por tratamiento con dicarbonato de di-terc-butilo introducido en el grupo t-Butoxicarbonilo (BOC). Después, la introducción del resto oxalato puede realizarse como se muestra en la Etapa A del Esquema 46 de acuerdo con los procedimientos descritos en Hewawasam, P.; Meanwell, N. A.; Tetrahedron Lett. 1994, 35(40), 7303-7306 (usando t-Buli, o s-buli, THF); o Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M.; J. Org. Chem. 1992, 57(25), 6833-6837 (usando t-Buli). Después, el intermedio formado de esta manera puede ciclarse para formar el azaindol como se muestra en la Etapa B del Esquema 46 de acuerdo con los procedimientos descritos en Fuerstner, A.; Ernst, A.; Krause, H.; Plock, A.; Tetrahedron 1996, 52(21), 7329-7344 (usando TiCl₃, Zn, DME); o Fuerstner, A.; Hupperts, A.; J. Am. Chem. Soc. 1995, 117(16), 4468-4475 (usando Zn, Tms-Cl en exceso, TiCl₃ (cat.), MeCN).

El Esquema 49 proporciona otra ruta para intermedios de azaindol que después pueden elaborarse para proporcionar compuestos de Fórmula I, tales como los derivados de amido mostrados. Las Etapas G'' y H'' del Esquema 49 pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Takahashi, K.; Shibasaki, K.; Ogura, K.; Iida, H.; Chem. Lett. 1983, 859; y Itoh, N.; Chem. Pharm. Bull. 1962, 10, 55. La elaboración del intermedio para dar el compuesto amido de Fórmula I puede realizarse como se ha descrito previamente para las Etapas I'- M' del Esquema 45.

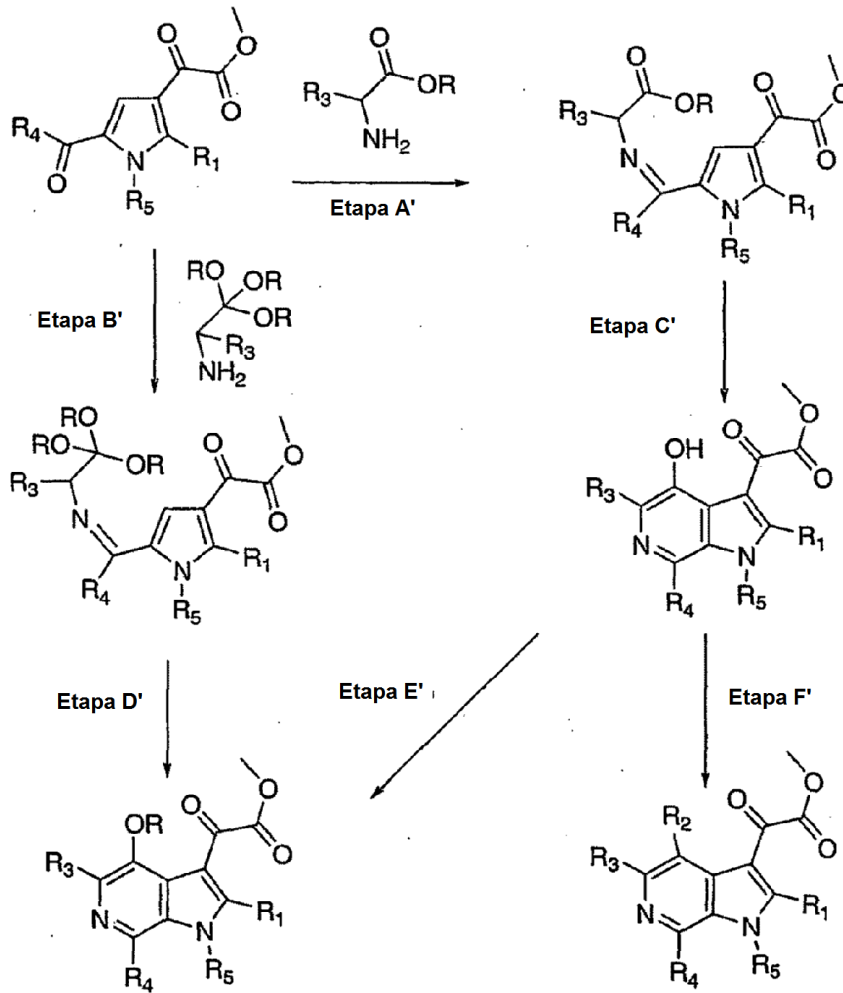
Esquema 49



El Esquema 50 muestra la preparación de derivados de ácido azaindol oxálico. Los materiales de partida en el Esquema 50 pueden prepararse de acuerdo con Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2389-2392. Las Etapas A', B', C' y D' del Esquema 50 pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Jones, R.A.; Pastor, J.; Siro, J.; Voro, T.N.; Tetrahedron 1997, 53(2), 479-486; y Singh, S.K.; Dekhane, M.; Le Hyaric, M.; Potier, P.; Dodd, R.H.; Heterocycles 1997, 44(1), 379-391. La Etapa E' del Esquema 50 puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172; Hagen, T.J.; Narayanan, K.; Names, J.; Cook, J.M.; J. Org. Chem. 1989, 54, 2170; Murakami, Y.; Yokoyama, Y.; Watanabe, T.; Aoki, C.; y col.; Heterocycles 1987, 26, 875; y Hagen, T. J.; Cook, J.M.; Tetrahedron Lett. 1988, 29(20), 2421. La Etapa F' del Esquema 50 muestra la conversión del fenol en un derivado de flúor, cloro o bromo. La conversión del fenol en el derivado de flúor puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Christe, K.O.; Pavlath, A.E.; J. Org. Chem. 1965, 30, 3170; Murakami, Y.; Aoyama, Y.; Nakanishi, S.; Chem. Lett. 1976, 857; Christe, K. O.; Pavlath, A. E.; J. Org. Chem. 1965, 30, 4104; y Christe, K.O.; Pavlath, A.E.; J. Org. Chem. 1966, 31, 559. La conversión del fenol en el derivado de cloro puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Wright, S.W.; Org. Prep. Proc. Int. 1997,29(1), 128-131; Hartmann, H.; Schulze, M.; Guenther, R.; Dyes Pigm 1991, 16(2), 119-136; Bay, E.; Bak, D. A.; Timony, P. E.; Leone-Bay, A.; J. Org. Chem. 1990, 55, 3415; Hoffmann, H.; y col.; Chem. Ber. 1962, 95, 523; y Vanallan, J.A.; Reynolds, G.A.; J. Org. Chem. 1963, 28, 1022. La conversión del fenol para dar el derivado de bromo puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Katritzky, A.R.; Li, J.; Stevens, C.V.; Ager, D.J.; Org. Prep. Proc. Int. 1994, 26(4), 439-444; Judice, J.K.; Keipert, S.J.; Cram, D.J.; J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 17, 1323-1325; Schaeffer, J.P.; Higgins, J.; J. Org. Chem. 1967, 32, 1607; Wiley, G.A.; Hershkowitz, R.L.; Rein, R.M.; Chung, B.C.; J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 964; y Tayaka, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R.; Org. Syn. 1988, 67, 20.

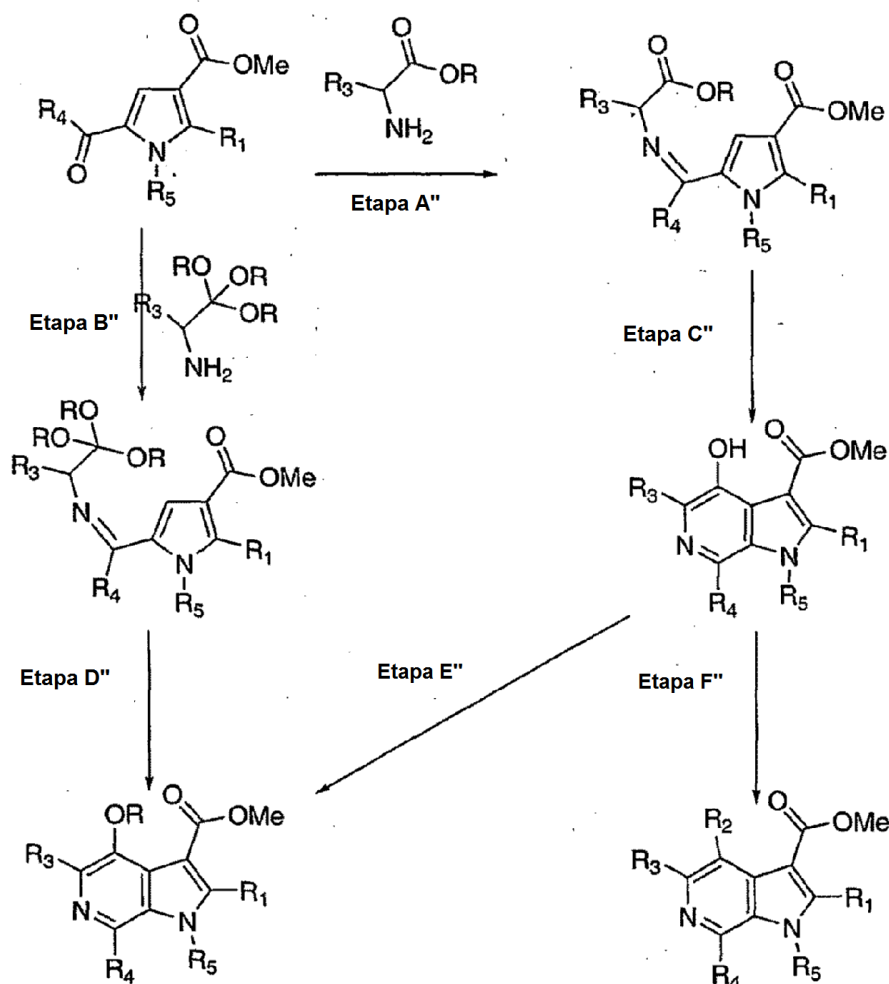
25

Esquema 50



5 El Esquema 51 describe procedimientos para la preparación de derivados de ácido azaindol acético mediante los mismos procedimientos empleados para la preparación de derivados de ácido azaindol oxálico como se muestra y se describe en el Esquema 50 anterior. El material de partida empleado en el Esquema 51 puede prepararse de acuerdo con J. Org. Chem. 1999, 64, 7788-7801. Las Etapas A", B", C", D" y E" del Esquema 51 pueden realizarse de la misma manera que se ha descrito previamente para las Etapas A', B', C', D' y E' del Esquema 50.

Esquema 51



Como se muestra en el Esquema 52, las piezas HW-A pueden prepararse mediante varios procedimientos diferentes. Una manera útil es haciendo reaccionar una piperazina mono protegida con un cloruro, bromuro, yoduro o triflato de heteroarilo. Esta reacción se realiza normalmente a temperatura elevada (de 50 a 250 grados celsius) en un disolvente tal como etilenglicol, DME, dioxano, NMP o DMF. Se emplea normalmente una amina terciaria, tal como trietil amida o diisopropil etil amina y normalmente se emplean de 2 a 4 equivalentes. Se usan al menos 2 equivalentes si se usa una sal de HWA. La piperazina está normalmente monoprottegida con un grupo BOC ya que este material está disponible en el mercado. La retirada del grupo Boc se hace normalmente usando HCl (normalmente de 1 a 6 N) en dioxano para proporcionar la sal HCl. También puede usarse TFA para generar la sal TFA. Como alternativa, las condiciones para el acoplamiento de heterociclos usando la catálisis de cobre que se ha analizado anteriormente en el Esquema 12 pueden usarse para acoplar W a A mediante desplazamiento de X en X-A. Como alternativa, puede usarse la catálisis de paladio en presencia de un catalizador de bidentato a través de los procedimientos de Buckwald o el uso de un catalizador de ferrocenilo mediante los procedimientos de Hartwig para acoplar la piperazina al heteroarilo (A).

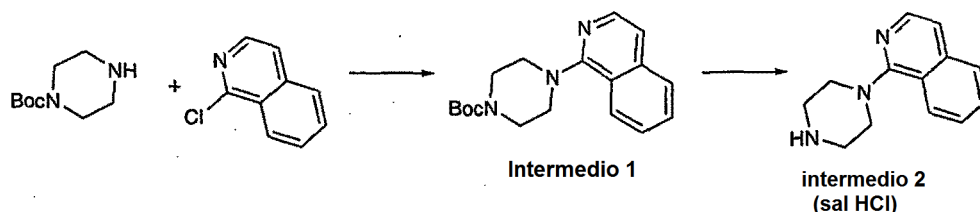
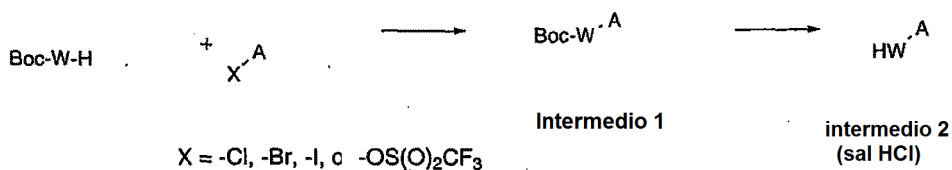
Las preparaciones de los materiales de partida de naftiridina (X-A) se han desvelado previamente en las siguientes referencias:

(1) Rapoport, H.; Batcho, A. D. J Org. Chem. 1963, 28, 1753.

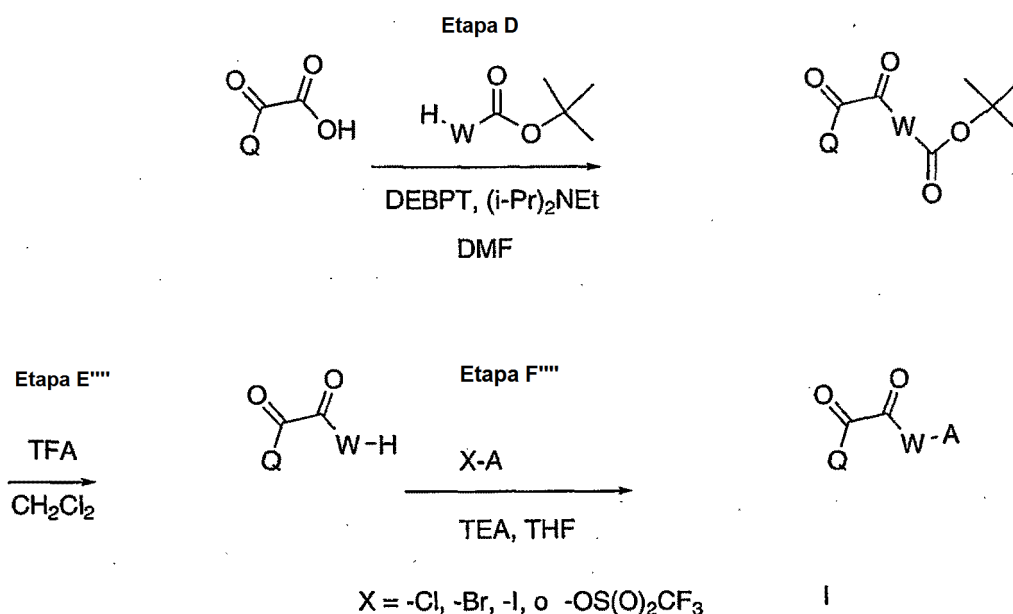
(2) Baldwin, J. J.; Mensler, K.; Ponticello, G. S. J Org. Chem. 1978, 43, 4878.

(3) Baldwin, J. J.; Mensler, K.; Ponticello, G. S. Patente de Estados Unidos 4.176.183.

Esquema 52



Esquema 53



- 5 El Esquema 53 describe cómo una piperazina protegida puede acoplarse a un Q-COOH mediante una metodología convencional descrita en la etapa D de los Esquemas A y 1a-1e. Las condiciones para la retirada del grupo protector amina que puede ser tBoc u otros grupos son específicas del grupo protector. Como se muestra en el Esquema 53, en el que tBoc es el grupo protector preferido usado para ilustra la estrategia, las condiciones convencionales para la retirada, tales como TFA en diclorometano o como alternativa HCl acuoso, pueden proporcionar la amina libre. La amina libre se acopla a A usando las condiciones descritas en el Esquema 52 para la etapa F'''.
- 10

Química

- Todos los espectros de RMN ^1H se registraron en un instrumento 500 MHz Bucker DRX-500f, a menos que se indique otra cosa (por ejemplo, 300 MHz Bucker DPX-300). Todos los datos de Cromatografía Líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-IOAV UV-Vis con datos de Espectrometría de masas (EM) determinados usando un Micromass Platform para CL en el modo electronebulización.
- 15

Procedimiento CL/EM (es decir, identificación del compuesto)

Nota: la columna A se usa, a menos que se indique otra cosa, en la preparación de intermedios o ejemplos.

Columna A: columna YMC ODS-A S7 3,0 x 50 mm

ES 2 368 430 T3

Columna B:	columna PHX-LUNA C18 4,6 x 30 mm
Columna C:	columna XTERRA ms C18 4,6 x 30 mm
Columna D:	columna YMC ODS-A C18 4,6 x 30 mm
Columna E:	columna YMC ODS-A C18 4,6 x 33 mm
Columna F:	columna YMC C18 S5 4,6 x 50 mm
Columna G:	columna XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm
Gradiente:	100 % de disolvente A/0 % de disolvente B con respecto el 0 % de disolvente A/100 % del disolvente B. T _r en min.
Tiempo de gradiente:	2 minutos
Tiempo de mantenimiento	1 minuto
Caudal:	5 ml/min
Longitud de onda del detector:	220 nm
Disolvente A:	MeOH al 10 %/H ₂ O al 90 %/Ácido trifluoroacético al 0,1 %
Disolvente B:	H ₂ O al 10 %/MeOH al 90 %/Ácido trifluoroacético al 0,1 %

Los compuestos purificados por HPLC preparativa se diluyeron en MeOH y se purificaron usando los siguientes procedimientos en un sistema de HPLC preparativa Shimadzu LC-10A automatizado o un sistema de HPLC preparativa Shimadzu LC-8A automatizado con una detector (SPD-10AV UV-VIS) de longitud de onda y sistemas de disolvente (A y B), los mismos que se han indicado anteriormente.

5 Procedimiento de HPLC Preparativa (es decir, purificación del compuesto)

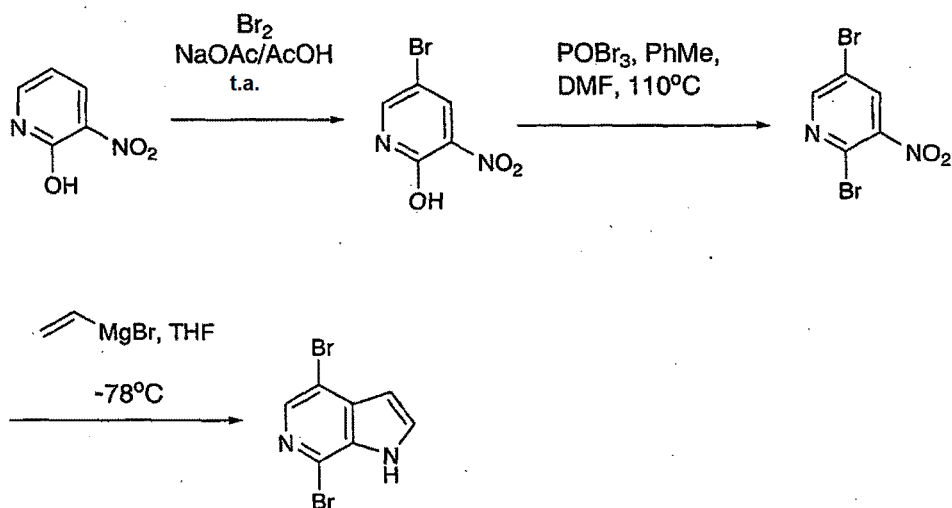
Procedimiento de purificación: Gradiente inicial (40 % de B, 60 % de A) desnivelado con respecto al gradiente final (100 % de B, 0 % de A) durante 20 minutos, mantenimiento durante 3 minutos (100 % de B, 0 % de A)

Disolvente A:	MeOH al 10 %/H ₂ O al 90 %/Ácido trifluoroacético al 0,1 %
Disolvente B:	H ₂ O al 10 % H ₂ O/MeOH al 90 %/Ácido trifluoroacético al 0,1 %
Columna:	columna YMC C18S5 20 x 100 mm
Detector de Longitud de onda:	220 nm

Procedimientos Generales y Ejemplares extraídos de aplicaciones de oxoacetil piperazinaamida análogos.

10 Los procedimientos descritos en las referencias 93-95 y 106 son procedimientos ejemplares aplicables para sintetizar los compuestos de fórmula I en esta solicitud y los intermedios usados para su síntesis. Las siguientes directrices son ilustrativas pero no limitantes.

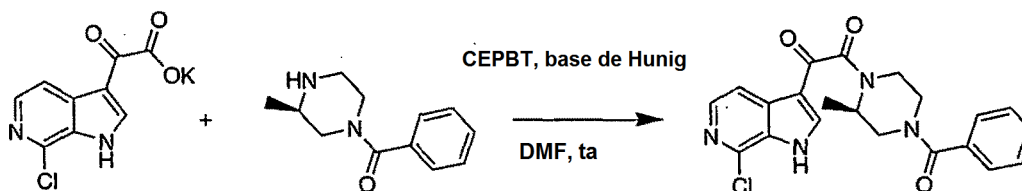
15 Los procedimientos generales de Bartoli (bromuro de vinil magnesio) para preparar indoles o azaindoles funcionalizados descritos en las solicitudes, pueden usarse para preparar nuevos indoles o azaindoles a partir de los nitro aromático o heteroaromáticos para esta solicitud. Por ejemplo, en el documento PCT/US02/00455, el procedimiento general para preparar el 2a (7-cloro-6-azaindol) a partir de 2-cloro-3-nitro) piridina puede considerarse un procedimiento general que ilustra condiciones que pueden usarse para preparar azaindoles para esta solicitud. De forma análoga, el procedimiento general a partir de la misma solicitud para preparar el intermedio 3a, (7-cloro-6-azaindol-3-il) oxoacetato de metilo, proporciona detalles experimentales para realizar la Etapa B de los (Esquemas 1-7 en esta solicitud). De forma análoga, el procedimiento general de la misma solicitud para prepara el intermedio 20 4a ((7-cloro-6azaindol-3-il) oxoacetato potásico, proporciona un ejemplo del procedimiento general para hidrolizar ésteres oxacéticos (Etapa C de los Esquemas 1-1c, 3-7). Los procedimientos generales para realizar las mismas etapas en la serie indol series se proporcionan en las referencias 93 y 95. Se proporciona una preparación ejemplar de la reacción de Bartoli de un indol funcionalizado en la preparación del intermedio 1 del documento PCT/US01/20300, en el que la preparación de 4-fluoro-7-bromo-azaindol se describe a partir de 2-fluoro-5-bromonitrobenzeno. El siguiente Esquema proporciona un ejemplo de la preparación de 4,7-dibromo-6-azaindol 25 mediante una extensión de su metodología.



5 Posteriores procedimientos para la preparación de los intermedios 2 y 3 describen procedimientos para añadir el oxoacetato de alquilo y después para la hidrólisis del éster para proporcionar la sal carboxilato y después el ácido carboxílico después de la acidificación. Por lo tanto, la química que se ha descrito en las aplicaciones incorporadas anteriormente para preparar intermedios de azaindol e indol es aplicable, ya que los compuestos deseados son los mismos.

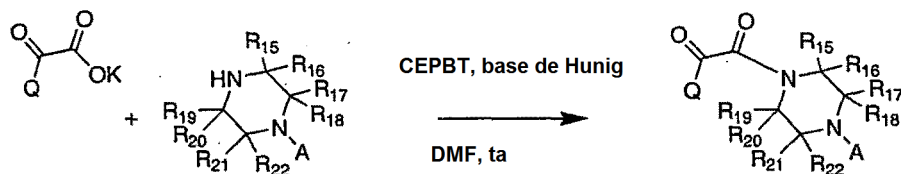
10 Se describen procedimientos para realizar el acoplamiento de ácidos indol o azaindol oxoacético a piperazina amidas en las referencias 93-95 y 106. Estos pueden usarse como procedimientos para preparar las N-heteroaril piperazinas de esta invención tomando los procedimientos experimentales y sustituyendo una N-heteroaril piperazina o piperazina mono protegida en lugar de la piperazina amida. Esto es posible debido a que ambos grupos tienen una amina libre con una actividad relativamente similar y debido a que las demás porciones de tanto la piperazina benzamida como la N-heteroaril piperazina no reaccionan relativamente a muchas condiciones, pueden instalarse de forma similar. Por ejemplo, la preparación del intermedio 4 del documento PCT/US01/20300 y la preparación del intermedio 5a del documento PCT/US02/00455 describe acoplamientos de una piperazina benzamida o metil piperazina benzamida a un ácido indol o azaindol oxoacético o sal carboxilato respectivamente. (El ácido o la sal pueden usarse de forma intercambiable). Estos mismos procedimientos pueden usarse directamente para la preparación de los compuestos de esta invención sustituyendo las N-heteroaril piperazinas deseadas por las piperazina amidas usadas en solicitudes anteriores.

La preparación del intermedio 5a a partir del documento PCT/US02/00455

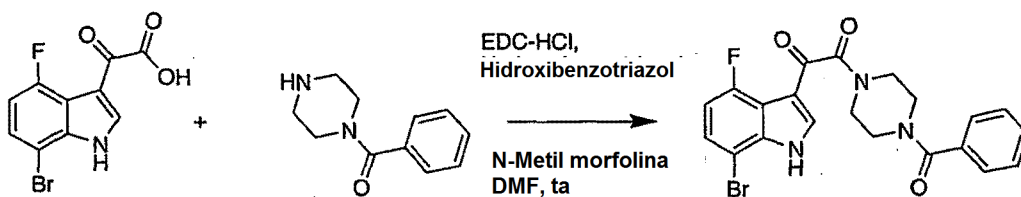


20

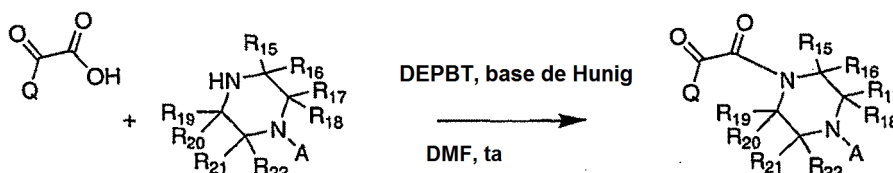
puede usarse como un procedimiento para



La preparación del intermedio 4 a partir del documento PCT/US01/20300

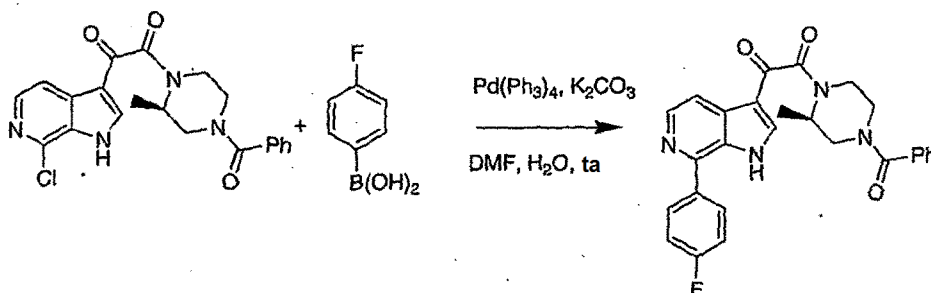


puede usarse como un procedimiento para



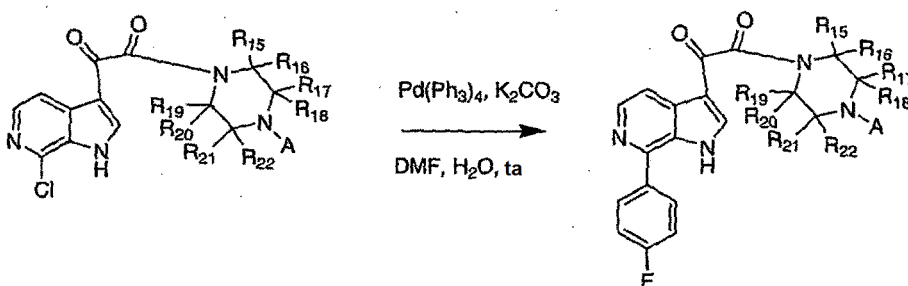
5 Una vez unidas a través de un enlace amida similar, tanto los restos piperazina benzamidadas como los restos N-heteroaril piperazinas son relativamente inertes y por lo tanto, las condiciones de reacción usadas para funcionalizar indoles o azaindoles en presencia de piperazina benzamidadas son útiles para realizar las mismas transformaciones en presencia de las N-heteroaril piperazinas. Por lo tanto, los procedimientos y transformaciones descritos en las referencias 93-95 y 106 que incluyen procedimientos experimentales que describen procedimientos para
10 construcción y funcionalización de las N-heteroaril piperazinas de esta invención. Estas mismas aplicaciones describen procedimientos generales y preparaciones específicas para obtener reactivos de estannano y ácido borónico usados para sintetizar los compuestos de Fórmula I.

Preparación del Ejemplo 1 a partir del documento PCT/US02/00455. El procedimiento de acoplamiento de boro/paladio típico

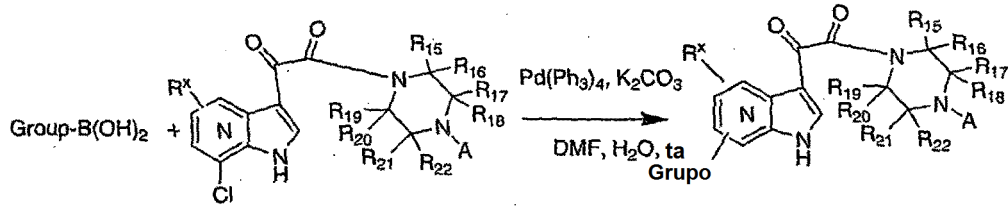


15

puede usarse como un procedimiento para



o incluso como un procedimiento para

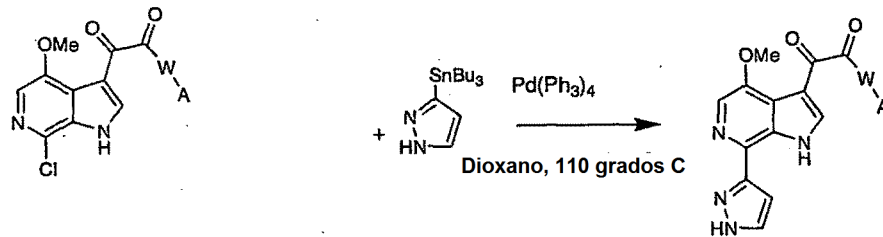


indol o azaindol funcionalizado

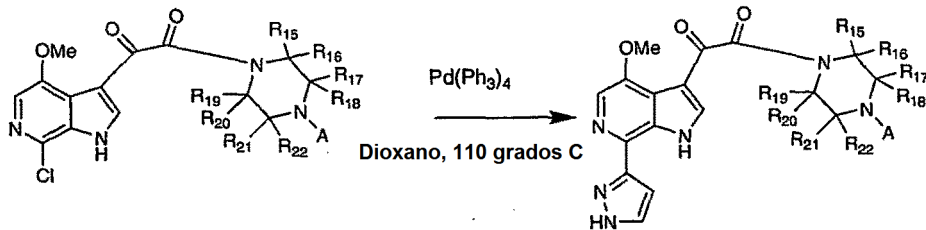
en el que R^x es como se ha descrito para el Esquema 6B

Preparación del Ejemplo 39 a partir del documento PCT/US02/00455

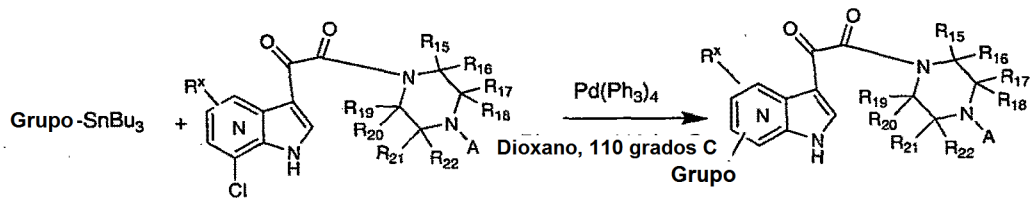
5 Un ejemplo de la producción de acoplamiento de estannano/paladio típica



puede usarse como un procedimiento para



o incluso como un procedimiento para



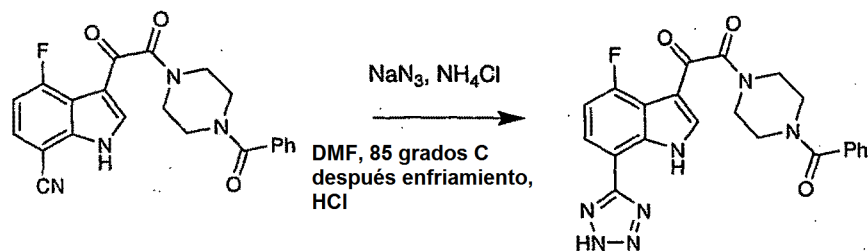
10

indol o azaindol funcionalizado

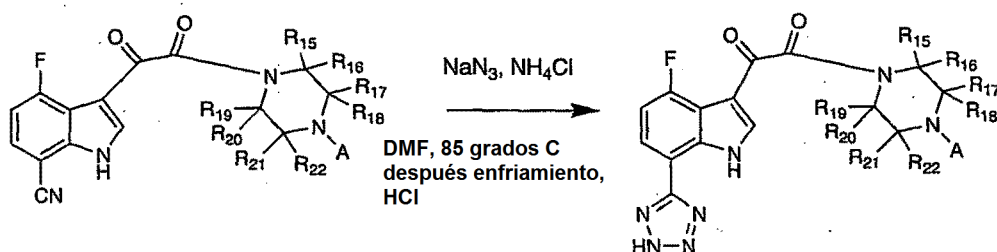
en el que R^x es como se ha descrito para el Esquema 6B

Preparación del Ejemplo 20 a partir del documento PCT/US01/20300

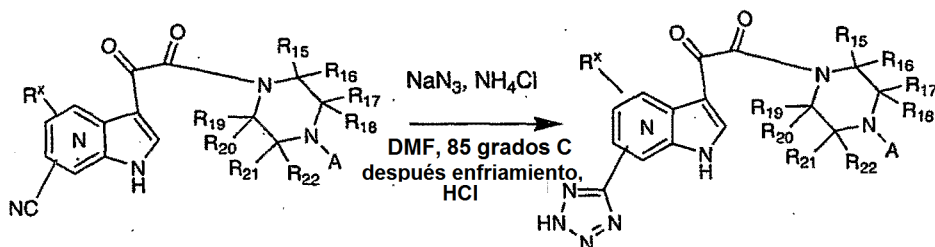
15 Un ejemplo para mostrar cómo pueden usarse los procedimientos de funcionalización de oxoacetil piperazina benzamidas para realizar transformaciones similares en los alquenos de piperidina correspondientes



puede usarse como un procedimiento para



o incluso como un procedimiento para



5

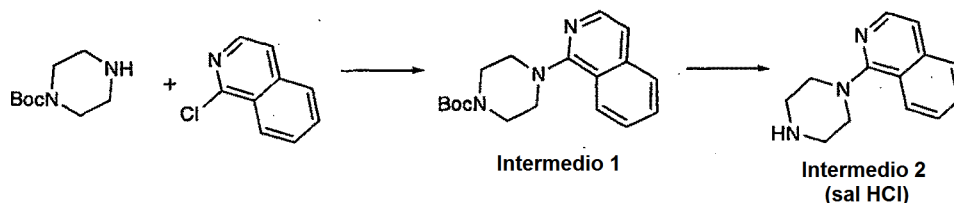
indol o azaindol funcionalizado

en el que R^x es como se ha descrito para el Esquema 6B

Preparación de intermedios y ejemplos:

10 Todos los materiales de partida, a menos que se indique otra cosa pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales. Se proporcionan procedimientos para la preparación de intermedios.

Nota: A menos que se indique otra cosa, las condiciones de HPLC usaron la columna G.



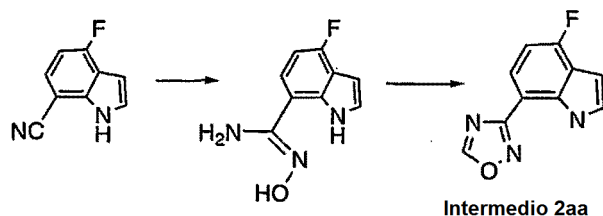
15

A una mezcla de 1-cloroisouquinolina (527 mg, 3,22 mmol) y 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,68 mmol) en etilenglicol (8 ml) a t.a. se le añadió trietilamina (2,0 ml, 14,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C de 6 a 20 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (30 ml), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). El extracto orgánico se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 10 %/hexano), dando el Intermedio 1 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (300 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, 1H, J = 8,4), 8,06 (d, 1H, J = 5,7), 7,84 (d, 1H, J = 8,1), 7,69 (t a, 1H), 7,60 (t a, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 5,7), 3,71-3,69 (s a, 4H), 3,33-3,30 (s a, 4H), 1,50 (s, 9H);

CL/EM: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 314; Tr de HPLC = 1,063.

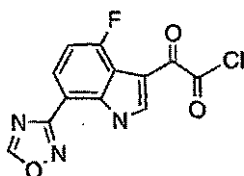
- 5 Una mezcla de Intermedio 1 (40 mg, 0,128 mmol) en una solución de HCl en 1,4-dioxano (0,5 ml, 4 N) se agitó a t.a. durante 3 h. Después, el reactivo en exceso y el producto volátil se evaporaron, y el residuo se secó a alto vacío, dando la sal clorhidrato del Intermedio 2 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (300 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (d, 1H, J = 8,7), 8,15-8,05 (solapamiento m, 2H), 7,98-7,89 (solapamiento m, 2H), 7,77 (d, 1H, J = 6,6), 4,11-4,08 (m, 4H), 3,67-3,64 (m, 4H); CL/EM: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 214; Tr de HPLC = 0,207.

INTERMEDIO 2aa



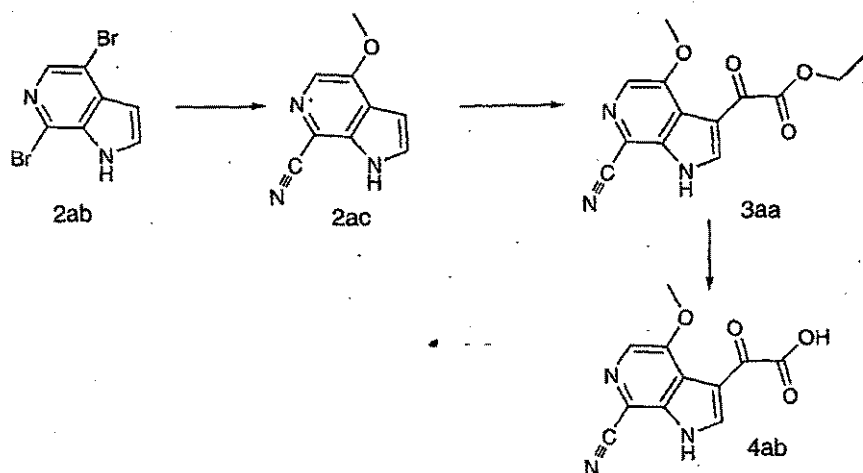
- 10 A una mezcla de 4-fluoro-7-cianoindol (1,0 g, 6,24 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (651 mg, 9,37 mmol) y trietilamina (1,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de la retirada del producto volátil a alto vacío, al residuo se le añadió agua (10 ml) y se filtró, proporcionando el intermedio de hidroxiamidina en bruto. A este intermedio se le añadió ortoformiato de trietilo (10 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 horas. Después de la retirada de la mayor parte del exceso de reactivo, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con (CH₂Cl₂), dando el intermedio 2aa en forma de un sólido de color amarillo pálido (419 mg, 33 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (dd ap, J = 8,3, 4,8, 1H), 7,34 (t ap, J = 2,8, 1H), 6,93 (dd ap, J = 9,8, 8,3, 1H), 6/74 (dd ap, J = 3,2, 2,3, 1H); CL/EM (ES+) m/z (M+H)⁺ = 204, Tr de HPLC = 1,910, Columna YMC ODS-A C18 S7 (3,0 x 50 mm), Tiempo de Gradiente = 2 min, Caudal 5 ml/min.
- 15

INTERMEDIO 4aa



- 20 A una solución del intermedio 2aa (200 mg, 0,984) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo suave durante 16 horas. La retirada del disolvente al vacío y el reactivo en exceso a alto vacío proporcionaron el intermedio 4aa en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

- 25 Las siguientes condiciones de HPLC para la CLEM se usaron para los compuestos 2ac, 3aa, 2ad, 3ab, 4ab y 4ac: Columna: Xterra C18 S7 3 x 50 mm; Tiempo de Gradiente = 3 min; Caudal = 4 ml/min.



Preparación del Compuesto 2ac:

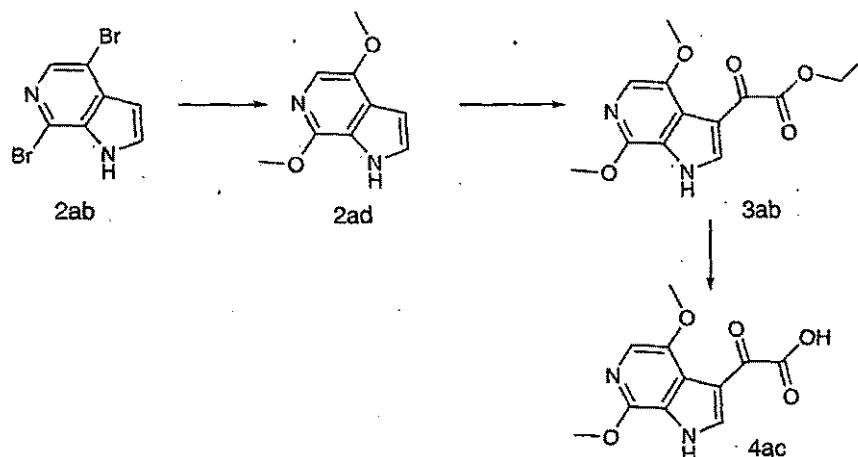
A una mezcla de 2ab (2,0 g, 7,3 mmol) y CuCN (1,0 g, 11 mmol) se le añadió DMF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió NaOMe (20 ml, solución al 25 % en peso en MeOH) y se calentó a 110C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de acetato amónico (sat. 500 ml). La mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de Celite®. El filtrado se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío, dando un residuo de color parduzco, que se trituró con MeOH (5 ml x 3), proporcionando 2ac en forma de un sólido de color amarillo (317 mg, 25 %). La estructura se soportó por experimentos NOE. RMN ¹H: (DMSO-d₆) 12,47 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65(t, J = 2,8, 1H), 6,70 (dd, J = 2,8, 1,8, 1H), 4,08 (s, 3H); CL/EM: (EN+) m/z(M+H)⁺ = 174; Tr de HPLC = 1,320.

Preparación del Compuesto 3aa:

A cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (85 mg, 0,58 mmol) en un vial tapado se le añadió rápidamente cloruro de aluminio (231 mg, 1,73 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que se formó el líquido iónico. Después de enfriar a temperatura ambiente, al líquido iónico se le añadieron el compuesto 2ac (50 mg, 0,29 mmol) y cloroacetato de etilo (0,2 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de hielo-agua (15 ml). Los precipitados se filtraron, se lavaron con agua (3 x 5 ml) y se secaron al vacío, dando 3aa en forma de un sólido de color amarillo grisáceo (50 mg, 63 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) 13,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,35 (c, J = 7,0, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,0, 3H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 274; Tr de HPLC = 1,527.

Preparación del Compuesto 4ab:

A una mezcla de 3aa (200 mg, 0,73 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió NaOH (2,5 ml, acuoso 1 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se acidificó con ácido clorhídrico (~3 ml, 1 N) a un pH de aproximadamente 2. El sólido se filtró, se lavó con agua (4 x 5 ml) y se secó al vacío, dando 4ab en forma de un sólido de color parduzco (160 mg, 89 %). El compuesto 4ab se usó sin purificación adicional. CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 246; Tr de HPLC = 0,777.



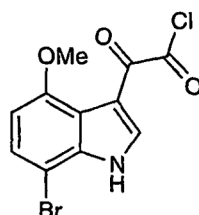
Preparación del Compuesto 2ad:

Una mezcla de 2ab, 4,7-dibromo-6-azaindol (2,0 g, 7,0 mmol), CuBr (2,0 g, 14 mmol) y NaOMe (20 ml, solución al 25 % en peso en MeOH) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con MeOH (20 ml) y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 0, % de B Final = 50, Tiempo de gradiente = 10 min, Caudal = 45 ml/min, Columna: Xterra MS C18 5 um 30 x 50mm, Recogida de Fracción: 2,20 - 4,30 min. CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 179, Tr de HPLC = 0,857.

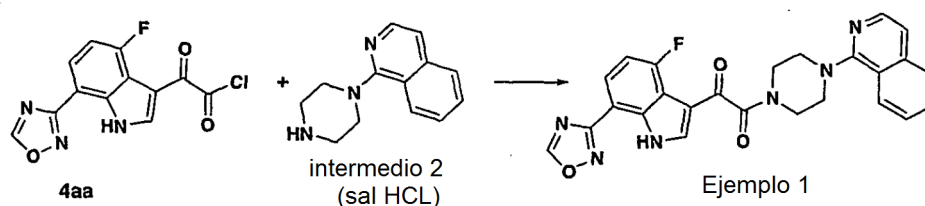
El compuesto 3ab se preparó de una manera similar al compuesto 3aa.

El intermedio 4ac se preparó de una manera similar al Intermedio 4ab. CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 251, Tr de HPLC = 0,503.

Intermedio 4ad



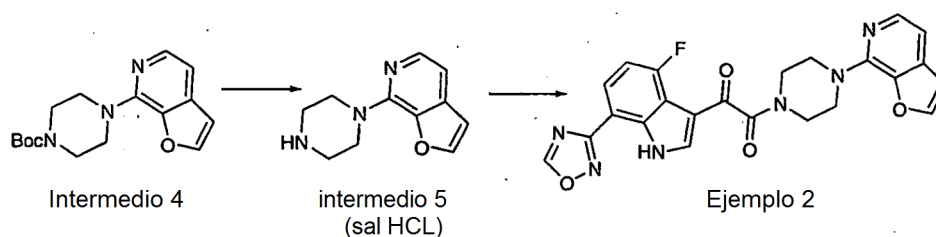
A 4-metoxi-7-bromoindol (500 mg, 2,21 mmol) se le añadió una solución de cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂ (10 ml, 20 mmol, 2 M) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Después, el disolvente y el exceso de reactivo se evaporaron y el producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.



A una mezcla de cloruro de ácido intermedio 4aa (37 mg, 0,126 mmol) e Intermedio 2 (0,128 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a t.a. se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h. La mezcla se evaporó a sequedad y los volátiles se eliminaron adicionalmente a alto vacío. Después, el residuo sólido se trató con agua (3 ml), se filtró y se lavó adicionalmente con agua (3 x 2 ml) y una cantidad mínima de MeOH (2 x 1 ml), obteniendo el Ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 3,0), 8,18-8,10 (solapamiento m, 3H), 7,79 (b d, 1H), 7,68 (b m, 1H), 7,60 (b m, 1H),

7,32 (d, 1H; $J = 5,5$), 7,14 (dd, 1H, $J = 8,5, 10,0$), 4,06 (b m, 2H) 3,86 (b m, 2H), 3,64-3,42 (b m, 4H); CL/EM: (EN+) $m/z (M+H)^+ = 471$; Tr de HPLC = 1,210.

El intermedio 4, Intermedio 5 y Ejemplo 2 se prepararon de manera análoga a los procedimientos usados para el Ejemplo 1.



5

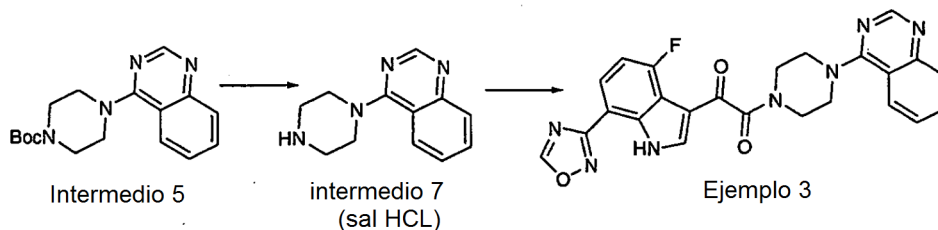
Intermedio 4: CL/EM: (EN+) $m/z (M+H)^+ = 304$; Tr de HPLC = 1,053.

Intermedio 5: CL/EM: (EN+) $m/z (M+H)^+ = 204$; Tr de HPLC = 0,083.

Ejemplo 2: RMN 1H : (500 MHz, CD_3OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H, $J = 4,5, 8,0$), 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 5,5$), 7,18 (dd, 1H, $J = 8,0, 10,3$), 7,10 (d, 1H, $J = 5,5$), 6,86 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,94 (m, 2H) 3,85 (m, 2H), 3,70 (m, 2H); CL/EM: (EN+) $m/z (M+H)^+ = 461$; Tr de HPLC = 1,073.

10

El Intermedio 6, Intermedio 7 y Ejemplo 3 se prepararon de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 1.



Intermedio 6: CL/EM; (EN+) $m/z (M+H)^+ = 315$; Tr de HPLC = 0,968.

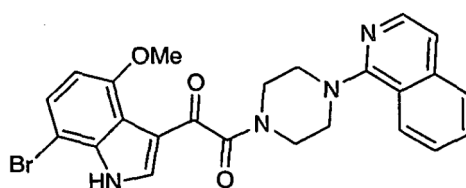
Intermedio 7: RMN 1H de sal clorhidrato: (CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 10,1H$), 8,11 (t ap, $J = 10, 1H$), 7,90 (d, $J = 10, 1H$), 7,83 (t ap, $J = 10, 1H$), 4,53 (s a, 4H), 3,53 (s a, 4H).

15

CL/EM: (EN+) $m/z (M+H)^+ = 215$; Tr de HPLC = 0,080. Ejemplo 3: RMN 1H : (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,30 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,21 (b d, 1H), 8,10-8,06 (solapamiento m, 2H), 7,84 (b d, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,28 (t ap, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,74 (s a, 2H), 3,64 (s a, 2H); CL/EM: (EN+) $m/z (M+H)^+ = 472$; Tr de HPLC = 1,000.

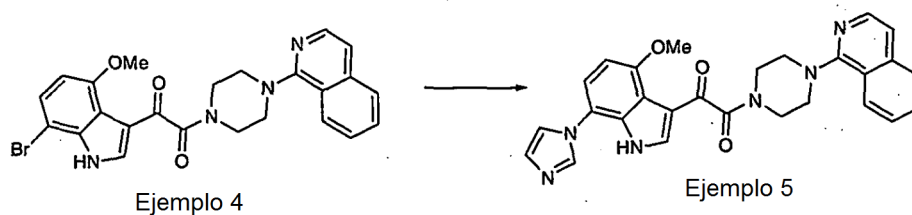
Condiciones de CLEM:

20 Disolvente A: MeOH al 10 %- H_2O al 90 %- FA al 0,1 %
 Disolvente B: MeOH al 90 %- H_2O al 10 %-TFA al 0,1 % Columna: XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm
 % de B Inicial = 0
 % de B Final = 100
 Tiempo de Gradiente = 2 min
 25 Caudal = 5 ml/min
 Longitud de onda = 220

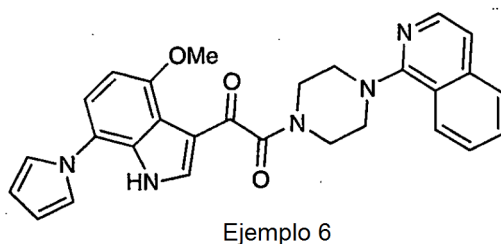


Ejemplo 4

CL/EM: (EN+) $m/z (M+H)^+ = 493, 495$; Tr de HPLC = 1,128.



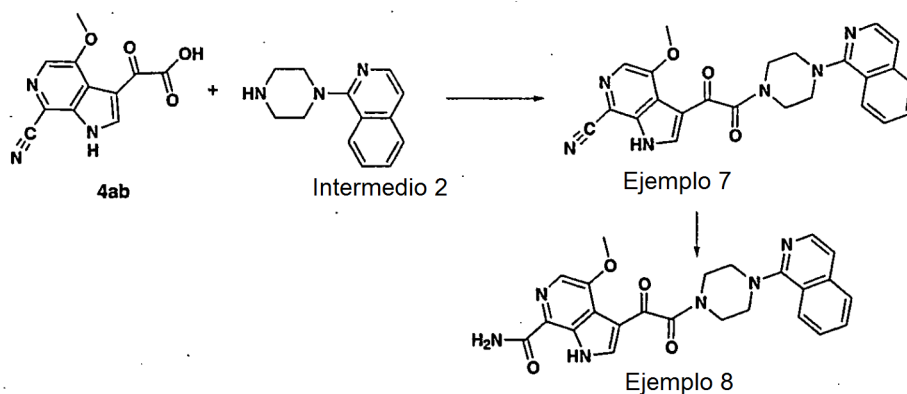
- Una mezcla del Ejemplo 4 (50 mg, 0,101 mmol), imidazol (69 mg, 1,01 mmol) carbonato de cesio (66 mg, 0,203 mmol) y bromuro de cobre (30 mg, 0,212 mmol) se calentó a 145C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con MeOH (2 ml) y se filtró. El residuo se lavó adicionalmente con 3 x 2 ml de MeOH. El filtrado se evaporó al vacío, dando el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (MeOWCH₂Cl₂ al 10 %), dando el Ejemplo 5; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 481; Tr de HPLC = 0,867.



El Ejemplo 6 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 5.

CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 480, 495; Tr de HPLC = 1,233.

- 10 Las siguientes condiciones HPLC para la CLEM se usaron para el Ejemplo 7, Ejemplo 8 y Ejemplo 9: Columna: G; Tiempo de Gradiente = 3 min; Caudal = 4 ml/min.



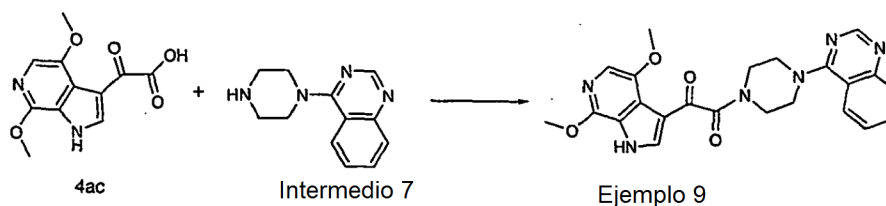
Preparación del Ejemplo 7:

- 15 A una mezcla de 4ab (en bruto, aproximadamente 1,94 mmol), DEPBT (1,161 g, 3,88 mmol), el intermedio 2 (952 mg, 2,91 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (6 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 20, % de B Final = 60, Tiempo de gradiente = 15 min, Caudal = 40 ml/min, Columna: XTERRA C18 5 mm 30 x 50mm, Recogida de Fracción: 6,169 - 6,762 min. RMN ¹H: (DMSO-d₆) 13,71 (s, 1H), 8,50 (d, J = 3,0, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,5, 1H), 8,06 (d, J = 6,0, 1H), 7,97 (d, J = 8,0, 1H), 7,82 (t ap, J = 7,5, 1H), 7,69 (d, J = 7,5, 1H), 7,51 (d, J = 6,0, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,93 (s a, 2), 3,66 (s a, 2H), 3,63 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 441, Tr de HPLC = 1,200.

Preparación del Ejemplo 8:

- 25 Se burbujeó cloruro de hidrógeno anhidro gas a través de una suspensión del Ejemplo 7 (160 mg, 2,18 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C durante 15 minutos. Después de la evaporación de la mayor parte de los volátiles, el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 20, % de B Final = 60, Tiempo de gradiente = 15 min, Caudal = 40 ml/min, Columna: XTERRA C18 5 mm 30 x 50mm, Recogida de Fracción: 6,169 - 6,762 min. RMN ¹H: (DMSO-d₆) 12,49 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,5, 1H), 8,04

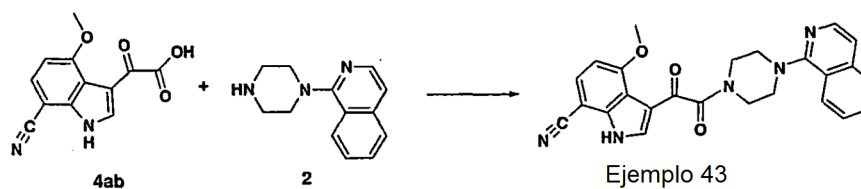
(m, 1H), 7,99 (d, $J=8,5$, 1H), 7,70 (t ap, $J=7,5$, 1H), 7,53 (d, $J=6,5$, 1H), 7,0 (s a, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,93 (s a, 2), 3,66 (s a, 4H), 3,50 (s a, 2H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 459, Tr de HPLC = 1,237.



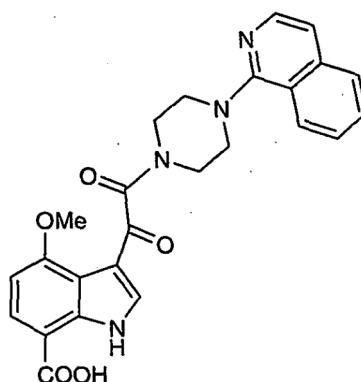
Preparación del Ejemplo 9:

- 5 A una mezcla del Intermedio 4ac (en bruto, aproximadamente 0,56 mmol), DEPBT (336 mg, 1,12 mmol) y el intermedio 7 (220 mg, 0,67 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (4 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 0, % de B Final = 55, Tiempo de gradiente = 15 min, Caudal = 40 ml/min, Columna: XTERRA C18 5 mm 30 x 100 mm, Recogida de Fracción: 8,71-9,16 min. RMN ¹H: (DMSO-d₆) 13,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,05 (t ap, $J=7,5$, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$, 1H), 7,73 (t ap, $J=7,7$, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,36 (s a, 2H), 4,20 (s a, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s a, 4H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 447, Tr de HPLC = 0,987.

Ejemplo 43



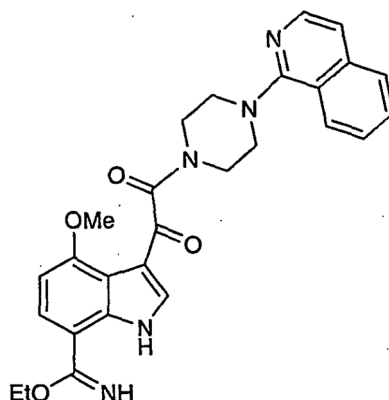
- 15 Una mezcla del intermedio 4ab (0,671 g, 2,7 mmol), el intermedio 2 (0,869 g, 4,1 mmol), EDC (0,928 g, 4,8 mmol), dimetilaminopiridina (0,618 g, 5,1 mmol) y *N*-metilmorfolina (2,4 ml, 21,6 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (6 veces). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0 %-5 %/CH₂Cl₂), proporcionando el Ejemplo 43 en forma de un sólido de color oscuro; RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,64 (s a, 1H), 8,15 (d, $J=5,5$, 1H), 8,11 (d, $J=8,0$, 1H), 8,05 (d, $J=3,0$, 1H), 7,79 (d, $J=8,0$, 1H), 7,65 (t ap, $J=9,0$, 1H), 7,57 (d, $J=8,5$, 2H), 7,32 (d, $J=6,0$, 1H), 6,74 (d, $J=8,5$, 1H), 4,05 (s, 3H, solapamiento con m), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,79 (s a, 2H), 3,56 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H); CL/EM (EN+) m/z (M+H)⁺ = 440, Tr de HPLC = 0,993.



25 Ejemplo 10

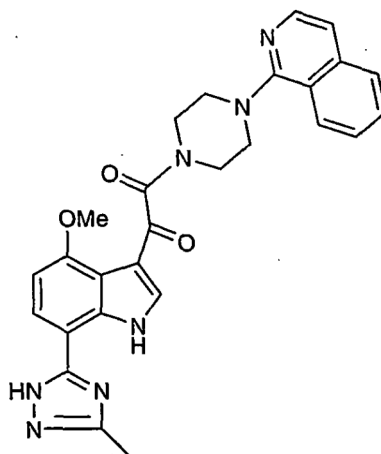
- Ejemplo 10 se preparó sometiendo a reflujo el Ejemplo 43 (30 mg, 0,068 mmol) en NaOH 5 N (0,8 ml, 40 mmol) durante 17 h. La mezcla de reacción se acidificó añadiendo HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando una película de color pardo; Procedimiento de separación: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50mm; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,40 (d, $J=8,5$, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,86-7,811 (m, 3H), 7,61 (d, $J=8,0$, 1H), 6,86 (d, $J=8,5$, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s a, 2H), 3,86 (d,

$J = 4, 4\text{H}$); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 458, Tr de HPLC = 0,787



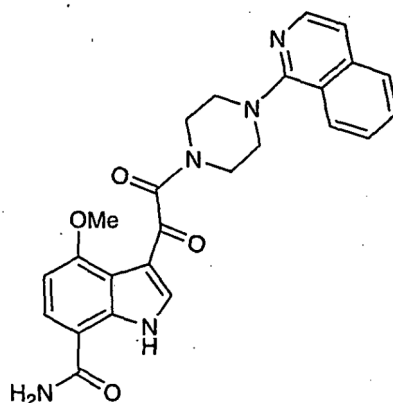
Intermedio 8

- 5 Una solución del Ejemplo 43 (49 mg, 0,11 mmol) en EtOH anhidro (0,5 ml, graduación del 100 %) en un tubo cerrado herméticamente reutilizable se burbujeó con HCl gas anhidro a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. Después de dicho tiempo, el tubo se cerró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después, los volátiles se evaporaron y el intermedio 8 se usó sin purificación adicional; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 486, Tr de HPLC = 0,837.



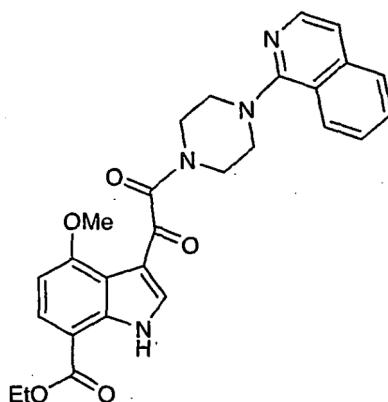
10 Ejemplo 11

- 15 A una mezcla del intermedio 8 (53 mg, 0,11 mmol) en EtOH anhidro (1,5 ml, graduación del 100 %) se le añadió acético hidrazida (45 mg, 0,61 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150C y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metóxido sódico (24 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas más. La reacción se interrumpió con HCl 1 N y se diluyó con H₂O. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B inicial = 25, % de B Final = 65, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50mm; RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,41 (d, $J = 8,5$, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,23-8,01 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 6,5$, 1H), 6,94 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,14-4,12 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,89 (s, 4H), 2,62 (s, 3H); CL/EM (EN+) m/z (M+H)⁺ = 496, Tr de HPLC = 0,927.



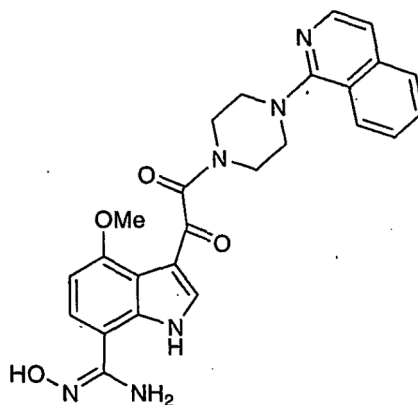
Ejemplo 12

El Ejemplo 12 se obtuvo en forma de un producto secundario a partir de la reacción para fabricar el Ejemplo 11 y se aisló por HPLC preparativa de fase inversa usando el mismo procedimiento indicado anteriormente; RMN ^1H (CD $_3$ OD) δ 8,41 (d, J = 8,5, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,64 (d, J = 6,5, 1H), 6,86 (d, J = 8,5, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,87 (s, 4H); CL/EM (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 458, Tr de HPLC = 0,807.



Ejemplo 13

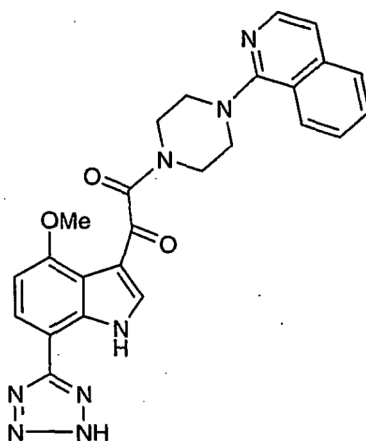
El Ejemplo 13 también se obtuvo en forma de un producto secundario a partir de la reacción para fabricar el Ejemplo 11. El compuesto se aisló por HPLC preparativa de fase inversa usando el mismo procedimiento indicado anteriormente; RMN ^1H (CD $_3$ OD) δ 8,38 (d, J = 8,0, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 3H), 7,90 (d, J = 6,5, 1H), 7,82 (t ap, J = 7,8, 1H), 7,60 (d, J = 6,0, 1H), 6,91 (d, J = 9,0, 1H), 4,47 (c, J = 7,0, 2H), 4,11-4,10 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,78-3,74 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,0, 3H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 487, Tr de HPLC = 1,170.



15

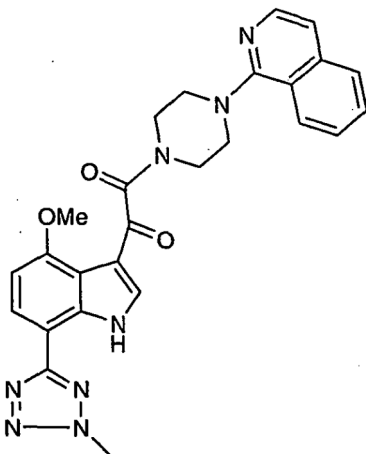
Ejemplo 14

Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (20 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (50 μ l, 0,36 mmol) en EtOH anhidro (1,5 ml, graduación del 100 %) se añadió al Ejemplo 43 (80 mg, 0,18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 horas, a la mezcla se le añadió clorhidrato de hidroxilamina adicional (47 mg, 0,68 mmol) y trietilamina (80 μ l, 0,58 mmol), y se agitó durante 5 días. Los precipitados se filtraron y se lavaron con exceso de EtOH, dando el Ejemplo 14 en forma de un sólido de color blanco. La purificación adicional se realizó por HPLC de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 7 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm; RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 8,38 (d, J =9,0, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, J =7,0, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,81 (t ap, J =7,8, 1H), 7,60 (d, J =6,5, 1H), 7,53 (d, J =8,5, 1H), 6,97 (d, J =8,5, 1H), 4,11-4,10 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,87 (s, 4H), 3,79 (s, 2H); CL/EM: (EN $^+$) m/z (M+H) $^+$ = 473, Tr de HPLC = 0,663.



Ejemplo 15

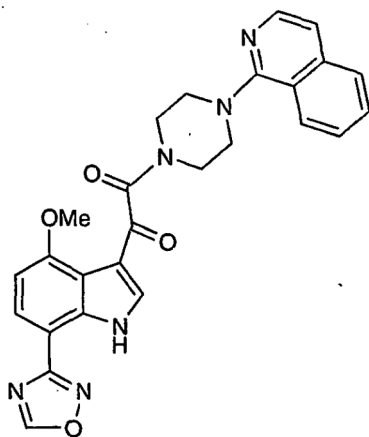
A una mezcla de Ejemplo 43 (80 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió azida sódica (35 mg, 0,54 mmol) y cloruro de amonio (29 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 $^{\circ}$ C y se dejó en agitación durante 20 h. Después de enfriar a 0 $^{\circ}$ C en un baño de hielo-agua, la reacción se interrumpió añadiendo muchas gotas de HCl 1 N y después se diluyó con agua, después de lo cual se formó un precipitado. Los sólidos se filtraron y se lavaron con un exceso de agua, dando el Ejemplo 15 en forma de un sólido de color blanco; RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 8,25-8,22 (m, 2H), 8,07 (d, J =5,5, 1H), 7,91 (dd, J =8,0, 8,0, 2H), 7,72 (t ap, J =7,5, 1H), 7,63 (t ap, J =8,0, 1H), 7,42 (d, J =6,0, 1H), 7,00 (d, J =8,0, 1H), 4,06 (s, 3H, solapamiento con m), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,79 (s a, 2H), 3,55 (s a, 2H), 3,43 (s a, 2H); CL/EM: (EN $^+$) m/z (M+H) $^+$ = 483, Tr de HPLC = 0,947.



Ejemplo 16

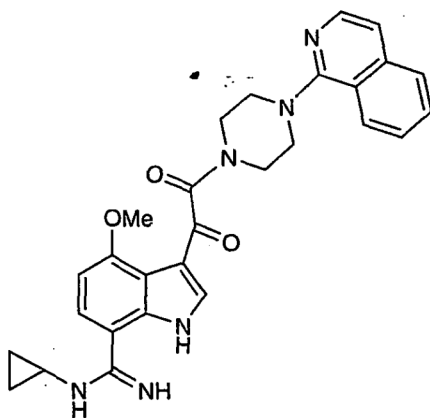
A una mezcla de Ejemplo 15 (35 mg, 0,073 mmol) en MeOH (0,5 ml)/PhH (0,8 ml) a temperatura ambiente se le añadió trimetilsilildiazometano (80 μ l, 0,16 mmol, 2 M en hexanos). Después de agitar durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 $^{\circ}$ C en un baño de hielo-agua y se inactivó usando exceso de ácido acético. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B

5 inicial = 20, % de B Final = 60, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm, Recogida de Fracción: 8,37-8,97 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 8,5, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,5, 1H), 8,05 (d, J = 8,0, 1H), 7,99 (t ap, J = 7,3, 1H), 7,88 (d, J = 6,5, 1H), 7,83 (t ap, J = 7,8, 1H), 7,61 (d, J = 6,5, 1H), 6,98 (d, J = 8,5, 1H), 4,48 (s, 3H), 4,13 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,93 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 3,83 (s a, 2H). La posición del grupo N-metilo se apoyó por estudio de RMN HMBC; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 497, Tr de HPLC = 1,083.



Ejemplo 17

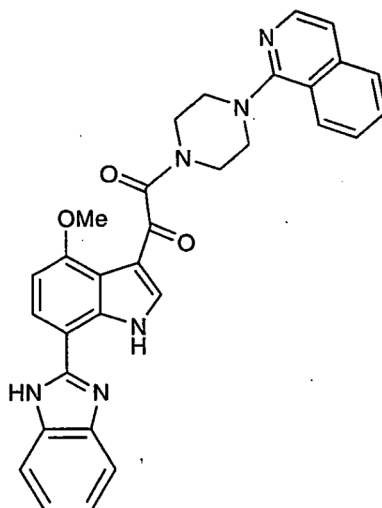
10 En un matraz cargado con el Ejemplo 14 (45 mg, 0,095 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (1 ml, 6,0 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se sometió a purificación por HPLC de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 20, % de B Final = 60, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm, Recogida de Fracción: 7,73-8,10 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,5, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,5, 1H), 8,04 (d, J = 8,0, 1H), 7,98 (t ap, J = 7,8, 1H), 7,89 (d, J = 6,5, 1H), 7,83 (t ap, J = 7,8, 1H), 7,61 (d, J = 6,5, 1H), 7,00 (d, J = 8,5, 1H), 4,14-4,12 (m, 2H), 15 4,06 (s, 3H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,82-3,80 (m, 2H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 483, Tr de HPLC = 1,057.



Ejemplo 18

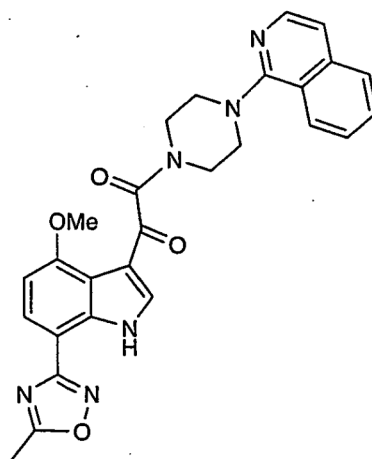
20 A una solución del intermedio 8 (30 mg, 0,062 mmol) en EtOH anhidro (1,0 ml, graduación del 100 %) se le añadió ciclopropilamina (50 μl, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, después se diluyó con MeOH y se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 8 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm, Recogida de Fracción: 3,13-3,59 min. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,41 (d, J = 8,5, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,63 (d, J = 6,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,0, 1H), 6,96 (d, J = 8,5, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (s a, 2H), 3,77 (s a, 4H), 2,86 (s a, 1H), 1,08 (s a, 2H), 0,93 (s a, 2H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 497, Tr de HPLC = 0,720.

25



Ejemplo 19

5 A una solución del intermedio 8 (30 mg, 0,062 mmol), en EtOH anhidro (1,0 ml, graduación del 100 %) se le añadió 1,2-fenilendiamina (30 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, después se diluyó con MeOH y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 8 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm, Recogida de Fracción: 4,24 - 4,82 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 8,5, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04-7,78 (m, 7H), 7,61 (d, J = 6,5, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,08 (d, J = 8,0, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,09 (s, 3H, solapamiento con m), 3,92-3,84 (m, 6H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 531, Tr de HPLC = 0,957.

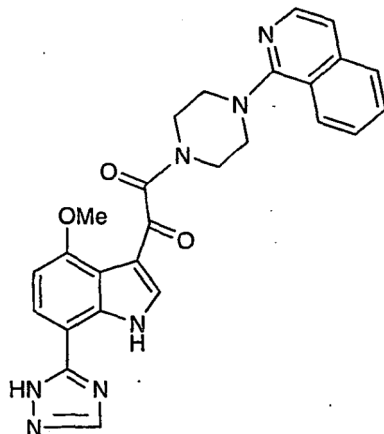


10

Ejemplo 20

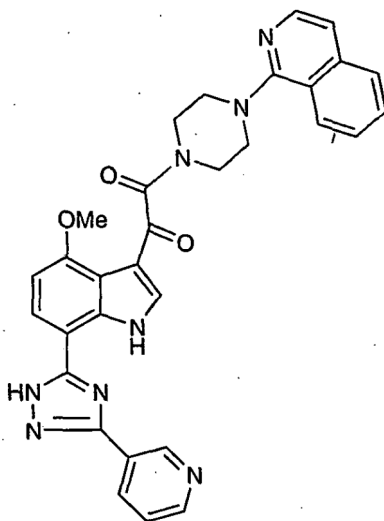
15 A una solución de Ejemplo 14 (45 mg, 0,095 mmol) en piridina (1,0 ml) se le añadió cloruro de acetilo (50 μl, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de la dilución con MeOH, la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 16 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 8,0, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-7,89 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,0, 1H), 6,97 (d, J = 8,0, 1H), 4,17-4,00 (m, 2H), 4,04 (s, 3H, solapamiento con m), 3,87 (s a, 3H), 3,78 (s a, 3H), 2,70 (s, 3H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 497. Tr de HPLC = 1,123.

Ejemplo 21



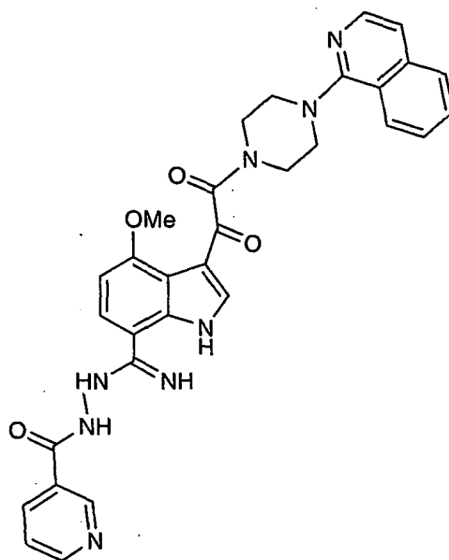
Al intermedio 8 (40 mg, 0,082 mmol) en EtOH (2,0 ml) se le añadió formil hidrazida (25 mg, 0,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (50 μ l, 0,28 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 130 °C durante cinco horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 9 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm, Recogida de Fracción: 4,53 - 5,08 min. RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J =8,4, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,98 (d, J =8,4, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,64 (d, J =6,6, 1H), 6,95 (d, J =8,4, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,88 (s, 4H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 482, Tr de HPLC = 0,920.

Ejemplo 22



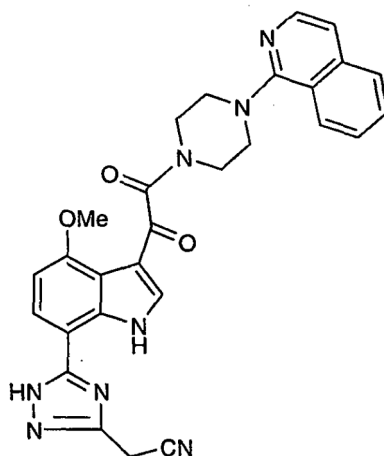
El Ejemplo 22 se preparó de una manera similar al Ejemplo 21. La purificación del producto deseado se realizó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 12 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50mm, Recogida de Fracción: 5,93 - 6,49 min. La fracción recogida se evaporó y se purificó adicionalmente usando el procedimiento: % de B inicial = 15, % de B Final = 80, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, Recogida de Fracción: 6,91 - 7,34 min. RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 8,41 (d, J = 8,4, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06-7,80 (m, 9H), 7,63 (d, J =6,6, 1H), 7,01 (d, J =8,4, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,98-3,85 (m, 6H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 559, Tr de HPLC = 1,023.

Ejemplo 23



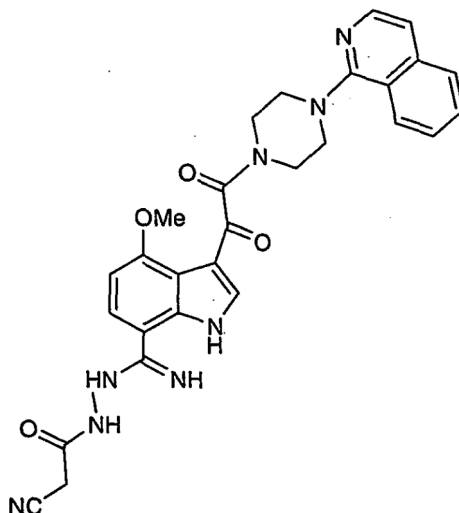
5 El Ejemplo 23 se aisló en forma de un producto secundario intermedio en la reacción para fabricar el Ejemplo 22 La purificación se realizó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 12 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50mm, Recogida de Fracción: 3,82 - 4,22 min. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,20 (d, J = 2,1, 1H), 8,85 (dd, J = 8,0, 2,5, 1H), 8,50 (d t, J = 14,0, 3,0, 1H), 8,43 (d, J = 8,4, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,4, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,65 (d, J = 6,9, 1H), 7,06 (d, J = 8,4, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,00-3,90 (m, 6H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 577, Tr de HPLC = 0,707.

10 Ejemplo 24



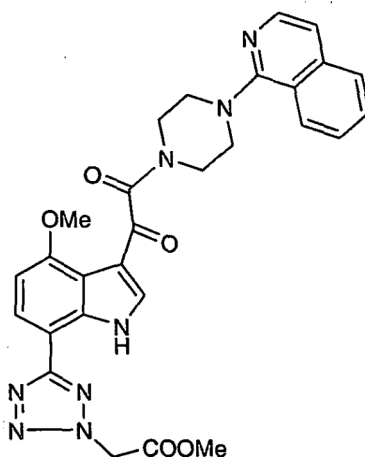
15 El Ejemplo 24 se preparó de una manera similar al Ejemplo 21 La purificación del producto deseado se realizó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 12 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm, Recogida de Fracción: 5,57 - 6,14 min. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 8,4, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,87 (d, J = 6,9, 2H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,62 (d, J = 6,6, 1H), 6,94 (d, J = 8,7, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 4H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 521, Tr de HPLC = 0,983.

Ejemplo 25



5 El Ejemplo 25 se aisló en forma de un intermedio en la reacción para fabricar el Ejemplo 24. La purificación se realizó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 12 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm, Recogida de Fracción: 4,67 - 5,28 min. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 8,7, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,60 (d, J = 10,2, 1H), 6,87 (d, J = 8,4, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,85-3,82 (m, 6H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 539, Tr de HPLC = 0,797.

Ejemplo 26

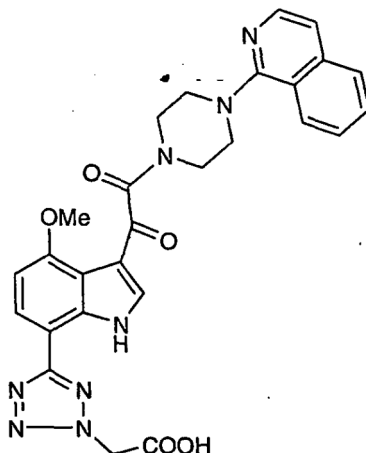


10 El Ejemplo 15 (96 mg, 0,20 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml) y a la mezcla se le añadió bromoacetato de metilo (40 μl, 0,42 mmol), seguido de carbonato potásico (38 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y después el precipitado se filtró para obtener el producto, que era puro según los análisis por RMN ¹H y CL/EM. El filtrado se extrajo con EtOAc (4 veces) y los extractos combinados se evaporaron para obtener producto en bruto adicional. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa con el procedimiento de separación: % de B inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 20 ml/min, Columna: YMC C18 S5 20 x 50 mm, Recogida de Fracción: 10,85 - 11,31 min. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 8,5, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,5, 1H), 8,05 (d, J = 8,0, 1H), 7,95 (d, J = 6,5, 2H), 7,83 (t, J = 7,5, 1H), 7,62 (t, J = 6,5, 1H), 7,04 (d, J = 8,0, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,15 (s a, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,89-3,87 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s a, 2H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 555, Tr de HPLC = 1,087. La alquilación en el tetrazol N2 se apoyó por análisis RMN HMBC.

15

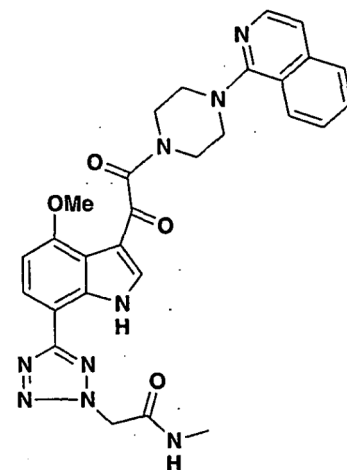
20

Ejemplo 27



5 A una mezcla del Ejemplo 26 (110 mg, 0,20 mmol) en MeOH (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 1 N (0,5 ml, 0,50 mmol) y se agitó durante tres horas. Después, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (~10 gotas) para inducir la precipitación del producto. Los precipitados se filtraron, se lavaron con exceso de H₂O y se secaron a alto vacío, dando el Ejemplo 27 en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,27 (d, J = 8,5, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,5, 1H), 8,03 (d, J = 6,0, 1H), 7,90 (d, J = 8,5, 1H), 7,78 (t, J = 7,5, 1H), 7,68 (t, J = 7,8, 1H), 7,46 (d, J = 6,0, 1H), 6,99 (d, J = 8,5, 1H), 4,37 (s a, 2H), 4,12-4,04 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 541, Tr de HPLC = 1,003.

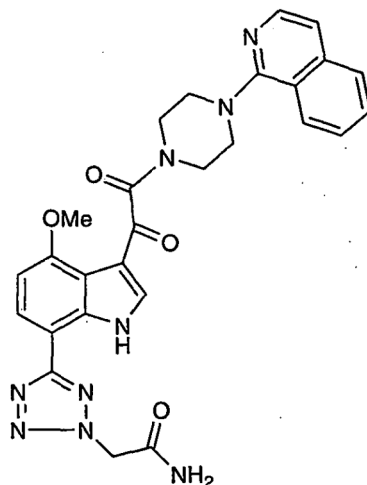
10 Ejemplo 28



15 A una mezcla del Ejemplo 27 (20 mg, 0,037 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió clorhidrato de metilamina (12 mg, 0,39 mmol), HOBT (28 mg, 0,21 mmol), EDC (40 mg, 0,21 mmol) y NMM (50 μl, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, se diluyó con MeOH y después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B Inicial = 0, Final % de B = 100, Tiempo de gradiente = 18 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep MS C18 5 um 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 7,43-7,88 min. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,39 (d, J = 8,5, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,5, 1H), 8,04 (d, J = 7,0, 1H), 7,98 (t, J = 7,5, 1H), 7,88 (d, J = 6,5, 1H), 7,83 (t, J = 8,3, 1H), 7,61 (d, J = 6,0, 1H), 7,00 (d, J = 8,5, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,14-4,12 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,93-3,87 (m, 4H), 3,82-3,80 (m, 2H), 2,83 (s, 3H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 554, Tr de HPLC = 0,953.

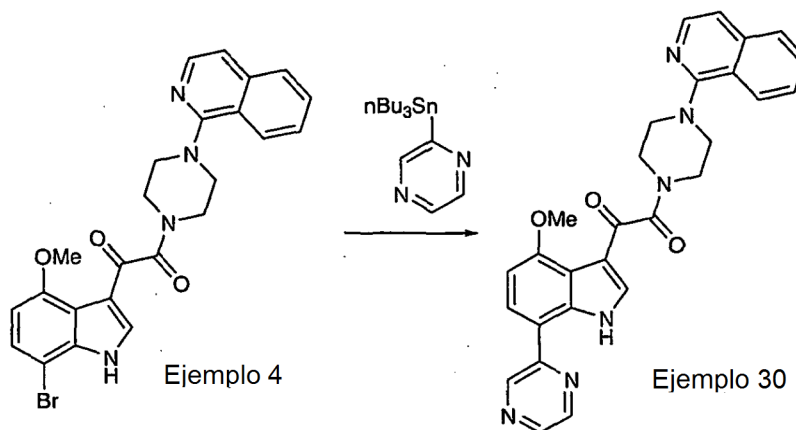
20

Ejemplo 86



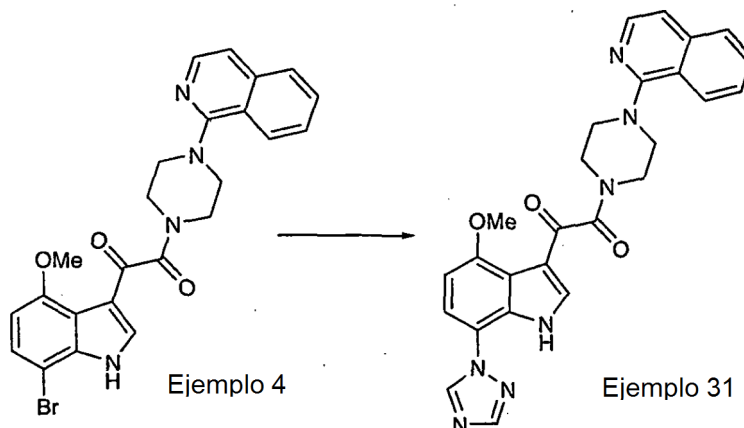
5 A una mezcla del Ejemplo 27 (20 mg, 0,037 mol) en DMF (1,5 ml) se le añadió NH_4Cl (16 mg, 0,30 mol), HOBT (35 mg, 0,26 mmol), EDC (42 mg, 0,22 mmol), y NMM (50 μl , 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, se diluyó con MeOH y después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 18 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep MS C18 5um 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 7,11-7,51 min. RMN ^1H : (CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 8,5$, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,97 (t, $J = 7,5$, 1H), 7,87 (d, $J = 6,5$, 1H), 7,82 (t, $J = 7,8$, 1H), 7,59 (d, $J = 6,5$, 1H), 6,97 (d, $J = 8,0$, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,81-3,79 (m, 2H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 540, Tr de HPLC = 0,910.

Ejemplo 30



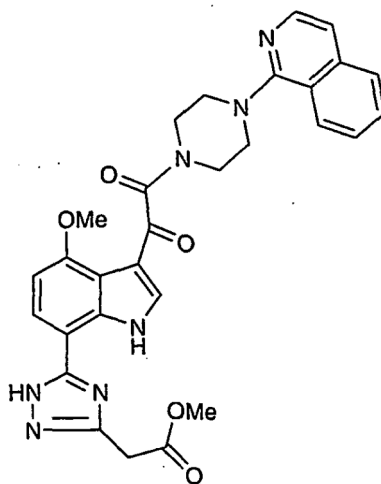
15 A una mezcla del Ejemplo 4 (31,5 mg, 63,8 μmol) y 2-tributilestanil piridazina (30 mg, 81,3 μmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en un tubo cerrado herméticamente reutilizable a t.a. se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 17,3 μmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 135 $^\circ\text{C}$ durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con MeOH (4 ml), se filtró a través de una torta de celite y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se trituró con hexano (3 x 2 ml) y el hexano se eliminó mediante una pipeta. El residuo se secó al vacío, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep MS C18 5 um 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,72 - 4,24 min. RMN ^1H : (CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,73 (t ap, 1H), 8,48(d, $J = 3,0$, 1H), 8,42(d, $J = 9,0$, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 8,07(d, $J = 8,5$, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 6,5$, 2H), 7,64 (d, $J = 6,5$, 1H), 6,99 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,17-4,14 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,90 (s a, 4H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 493, Tr de HPLC = 1,063.

Ejemplo 31



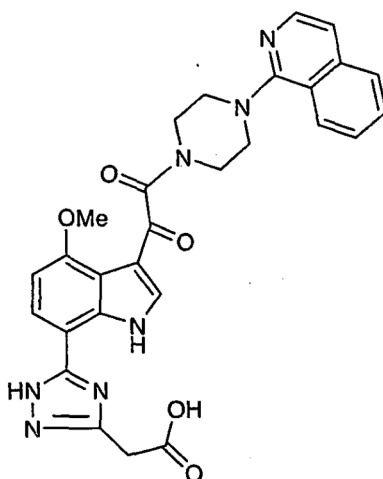
El Ejemplo 31 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito anteriormente y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B Inicial = 20, % de B Final = 80, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 2,35 - 2,96 min. RMN 1 H: (CD₃OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,0, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,5, 1H), 6,91 (d, J = 8,5, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,03-4,00 (m, solapado con s, 3H), 3,91 (s a, 2H), 3,91-3,88 (m, solapado con s, 1H); CL/EM: (EN⁺) m/z (M+H)⁺ = 482, Tr de HPLC = 0,893.

10 Ejemplo 32



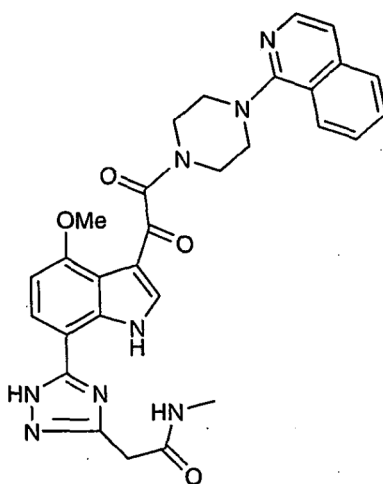
Una solución de Ejemplo 24 (45 mg, 0,086 mmol) en MeOH (1,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente reutilizable, se burbujeó con cloruro de hidrógeno anhidro gas durante 15 min. El tubo se cerró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron al vacío, dando el Ejemplo 32. RMN 1 H: (CD₃OD) δ 8,44 (d, J = 8,5, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,5, 1H), 7,89 (t, J = 7,5, 1H), 7,83 (d, J = 6,5, 1H), 7,67 (d, J = 7,0, 1H), 6,99 (d, J = 8,0, 1H), 4,15 (s a, 3H), 4,05 (s a, 4H), 3,94 (m a, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,34 (s, 2H); CL/EM: (EN⁺) m/z (M+H)⁺ = 554, Tr de HPLC = 0,997.

Ejemplo 33



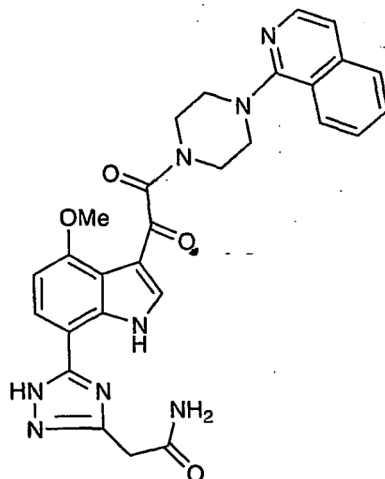
- 5 A una mezcla del Ejemplo 32 (13 mg, 0,024 mmol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,1 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (0,1 ml) y los volátiles se evaporaron para dar una película transparente. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,44 (d, *J* = 6,5, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11-7,99 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 3H), 7,65 (d, *J* = 6,0, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,07 (s a, 4H), 3,97 (b d, 4H), 3,34 (s, 2H); CL/EM: (EN+) *m/z* (M+H)⁺ = 540, Tr de HPLC = 0,917.

Ejemplo 34



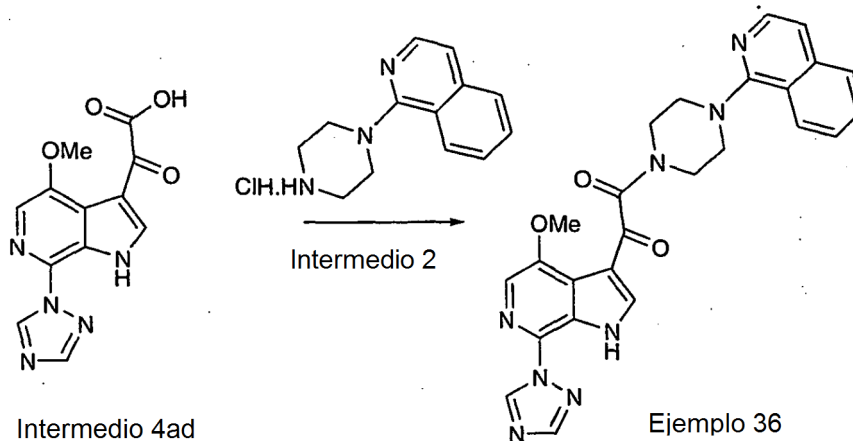
- 10 A una mezcla del Ejemplo 33 (23 mg, 0,043 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron clorhidrato de metilamina (10 mg, 0,32 mmol), HOBT (31 mg, 0,23 mmol), EDC (43 mg, 0,22 mmol) y NMM (50 μl, 0,45 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se mantuvo en el congelador durante 48 horas. El producto deseado se aisló por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 18 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep MS C18 5 μm 19 x 50 mm,
- 15 Recogida de fracción: 6,73-7,34 min. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,40 (d, *J* = 8,5, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,13 (s a, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,88 (s a, 4H), 3,84 (s, 2H), 2,80 (s, 3H); CL/EM: (EN+) *m/z* (M+H)⁺ = 553, Tr de HPLC = 0,900.

Ejemplo 35



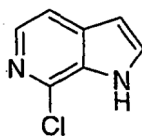
5 A una mezcla del Ejemplo 33 (23 mg, 0,043 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron cloruro de amonio (15 mg, 0,28 mmol), HOBT (35 mg, 0,28 mmol), EDC (43 mg, 0,22 mmol) y NMM (50 μ l, 0,45 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se mantuvo en el congelador durante 48 horas. El producto deseado se aisló por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento de separación: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 18 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 6,18-6,78 min. RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 8,42 (d, J = 8,5, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0, 1H), 8,04 (t, J = 7,3, 1H), 7,93 (d, J = 8,5, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,64 (d, J = 6,5, 1H), 6,93 (d, J = 8,0, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s a, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,88 (s, 2H); CL/EM: (EN $^+$) m/z (M+H) $^+$ = 539, Tr de HPLC = 0,850.

Ejemplo 36



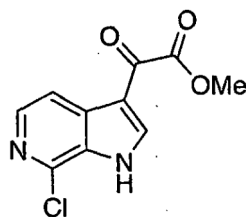
15 A una mezcla del Intermedio 4ad (22 mg, 0,077 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió el Intermedio 2 de clorhidrato de piperizina (85 mg, 0,40 mmol), DEPBT (72 mg, 0,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y el producto deseado se aisló por HPLC preparativa de fase inversa usando el siguiente procedimiento: % de B Inicial = 0, % de B Final = 60, Tiempo de gradiente = 18 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra Prep MS C18 5 μ m 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 9,53 -10,14 min. RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,5, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0, 1H), 8,05 (t, J = 7,5, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,0, 1H), 4,16 (s a, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (s a, 2H), 3,92 (s, 4H); CL/EM: (EN $^+$) m/z (M+H) $^+$ = 483, Tr de HPLC = 0,930.

Precursor 2a



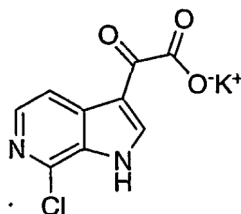
5 *Procedimiento típico para la preparación de azaindol a partir de nitropiridina:* La Preparación de 7-cloro-6-azaindol, Precursor 2a, es un ejemplo de la Etapa A del Esquema 1. Se disolvió 2-cloro-3-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmol) en THF seco (200 ml). Después de enfriar la solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota bromuro de vinil magnesio (1,0 M en THF, 100 ml). La temperatura de reacción se mantuvo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y después a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h más antes de interrumpirla mediante la adición de una solución acuosa al 20 % de NH_4Cl (150 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano, 1/10), proporcionando 1,5 g (31 %) de 7-cloro-6-azaindol, Precursor 2a. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, 1H, $J = 10,7\text{ Hz}$), 7,55 (dd, 1H, $J = 10,9, 5,45\text{ Hz}$), 6,62 (d, 1H, $J = 5,54\text{ Hz}$), 4,89 (s, 1H). EM m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. para $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_2$: 153,02; encontrado 152,93, tiempo de retención de HPLC: 0,43 minutos (columna A).

Precursor 3a



15 *Procedimiento típico para la acilación de azaindol:* Preparación de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, el Precursor 3a es un ejemplo de la Etapa B del Esquema 1. Se añadió 7-cloro-6-azaindol, Precursor 2a (0,5 g, 3,3 mmol) a una suspensión de AlCl_3 (2,2 g, 16,3 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La agitación se continuó a t.a. durante 10 minutos antes de añadir gota a gota cloroacetato de metilo (2,0 g, 16,3 mmol). La reacción se agitó durante 8 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa enfriada con hielo de NH_4OAc (10 %, 200 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó MgSO_4 , se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Precursor 2, (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo: EM m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_3$: 239,02; encontrado 238,97, tiempo de retención de HPLC: 1,07 minutos (columna A).

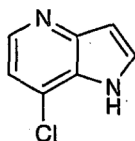
Precursor 4a



25 *Procedimiento típico de hidrólisis de éster:* La preparación de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, Precursor 4a, es un ejemplo de la Etapa C del Esquema 1. Se disolvieron (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo en bruto, Precursor 3a, y un exceso de K_2CO_3 (2 g) en MeOH (20 ml) y H_2O (20 ml). Después de 8 h, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 200 mg de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico. EM m/z: se observó $(\text{M}+\text{H})^+$ del ácido correspondiente. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_2\text{O}_3$: 225,01; encontrado 225,05, tiempo de retención de HPLC: 0,83 minutos (columna A).

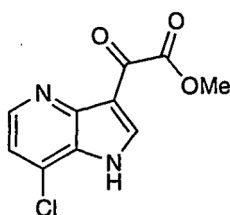
30

Precursor 2 g



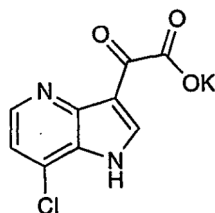
5 El Precursor 2 g, 7-cloro-4-azaindol se preparó por el mismo procedimiento que el Precursor 2a, partiendo de 4-cloro-3-nitro-piridina (sal HCl, disponible de Austin Chemical Company, Inc.). EM m/z: (M+H)⁺ calc. para C₇H₆ClN₂:153,02; encontrado 152,90, tiempo de retención de HPLC: 0,45 minutos (columna A).

Precursor 3f



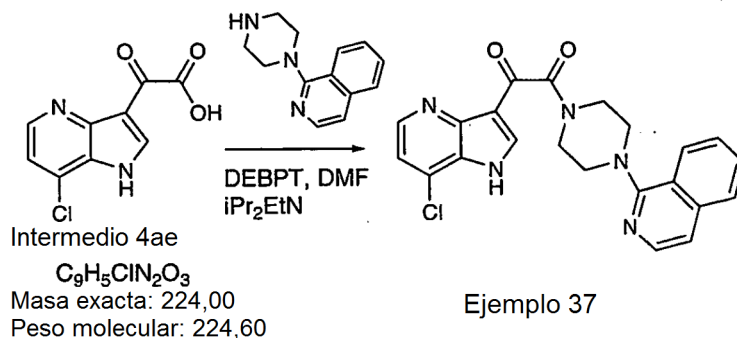
10 El Precursor 3f, (7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo se preparó por el mismo procedimiento que el Precursor 3a, partiendo del Precursor 2g, 7-cloro-4-azaindol. EM m/z: (M+H)⁺ calc. para C₁₀H₈ClN₂O₃: 239,02; encontrado 238,97, tiempo de retención de HPLC: 0,60 minutos (columna A).

Precursor 4e



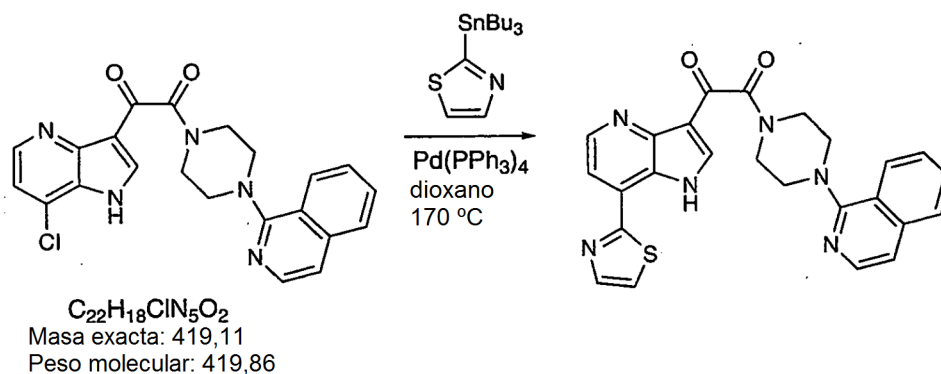
15 El Precursor 4e, (7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico se preparó por el mismo procedimiento que el Precursor 4a, partiendo de (7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, Precursor 3f. EM m/z: (M+H)⁺ del ácido correspondiente del compuesto 4e (M-K+H)⁺ calc. para C₉H₆ClN₂O₃: 225,01; encontrado 225,27, tiempo de retención de HPLC: 0,33 minutos (columna A).

Ejemplo 37



20 Los procedimientos de acoplamiento convencionales descritos anteriormente se usaron para acoplar los intermedios 4ae y el intermedio 1 con procedimientos para proporcionar el Ejemplo 37, tiempo de retención = 0,65 min (columna G, disolvente A) Masa exacta: 419,11

Ejemplo 92



Se usaron condiciones de acoplamiento de Stille convencionales como se ha descrito anteriormente para proporcionar el Ejemplo 38 después del acoplamiento con 2-tributil estaniil tiazol. Tiempo de retención = 0,78 min (columna G, disolvente a) Masa Exacta: 468,14

Condiciones de CLEM:

Disolvente A: MeOH al 10 % - H₂O al 90 %- TFA al 0,1 %

Disolvente B: MeOH al 90 % - H₂O al 10 %- TFA al 0,1 %

Columna: XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm

10 % de B Inicial = 0

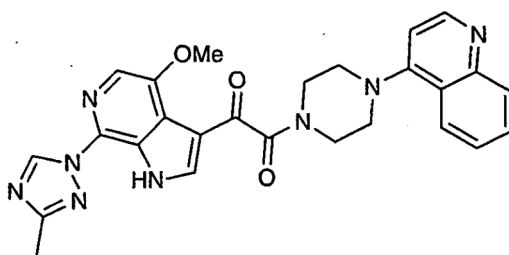
% de B Final = 100

Tiempo de Gradiente = 2 min

Caudal = 5 ml/min

Longitud de onda = 220

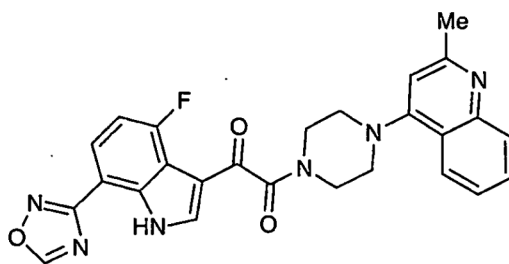
15 Ejemplo 39



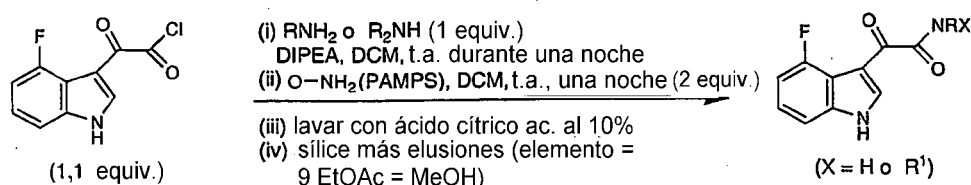
El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en el presente documento:

20 RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,0, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,5, 1H), 8,01-7,96 (dd, solapado con d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (t ap, 1H), 7,28 (d, J = 7,0, 1H), 4,09 (s, solapado con m, 7H), 3,98 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 497; Tr de HPLC = 0,937.

Ejemplo 40

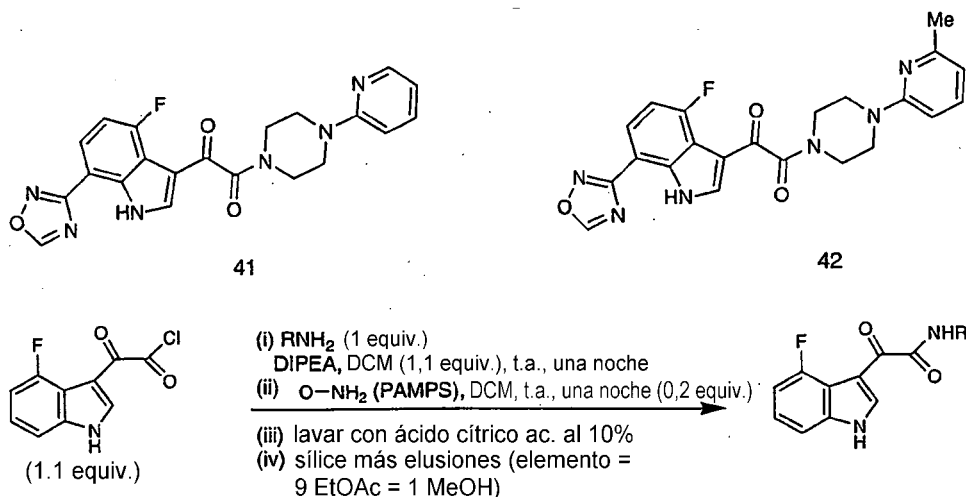


Procedimiento General



- 5 Se suspendieron 25 mg (0,085147 mmol) de cloruro de (4-metoxi-7-[1,2,4]oxadiazol-3-il-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-oxo-acetilo y 19,4 mg (0,085 mmol) de 2-metil-4-piperazin-1-il-quinolina en 2 ml de diclorometano en un vial y se enfrió a -10°C . Después, se añadió diisopropiletilamina (22,2 μl , 1,5 equivalentes) y la reacción se agitó durante 10 min. La reacción se dejó reposar. Un precipitado de color amarillo pálido se formó después de 10 min. Después de reposar durante dos horas en total, la suspensión se disolvió con 20 ml de diclorometano y 15 ml de agua. La extracción y después la reextracción con 10 ml de diclorometano proporcionó extractos orgánicos combinados que se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando ~20 mg del producto deseado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485$ y pureza de CL = 87 % a 215 nM y una elusión de diez minutos.
- 10

Ejemplos 41-42



- 15 Una placa de 96 pocillos convencional se cargó con 1 ml de diclorometano, después 1,1 equiv. de la piperazina correspondiente y después se añadió cloruro de ácido (1,1 equiv., 0,0470 a 0,0532 mmol). A continuación, se añadieron 5 equiv. de base de Hunig (diisopropiletilamina) y la placa se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron dos equivalentes de PAMPS (n-propilaminometiloliestireno, 1/mmol por gramo) por cada equivalente de cloruro de ácido y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Las placas se agitaron añadiendo, pipeteando y añadiendo de nuevo 0,5 ml de ácido cítrico aproximadamente diez veces. Los contenidos de la placa se pasaron a través de MgSO_4 anhidro y los productos se usaron tal cual se formaron o se purificaron pasándolos sobre SiO_2 , usando etilacetato:metanol 9:1.
- 20

Datos para los ejemplos 40-42

procedimiento de HPLC de 10 min para el ejemplo 40

1. Aparatos y Reactivos

1.1 Aparato Común

Ácido trifluoroacético al 0,1 % (ac.) - Fase móvil "A"

5 Ácido trifluoroacético al 0,1 % (acetonitrilo) - Fase móvil "B"

Columna Phenomenex Luna C8 (2) 100 x 2,0 mm, 3 µm

Sistema de datos de cromatografía Waters Millennium³²™ (V 3.2 o mejor)

1.2 Instrumentación

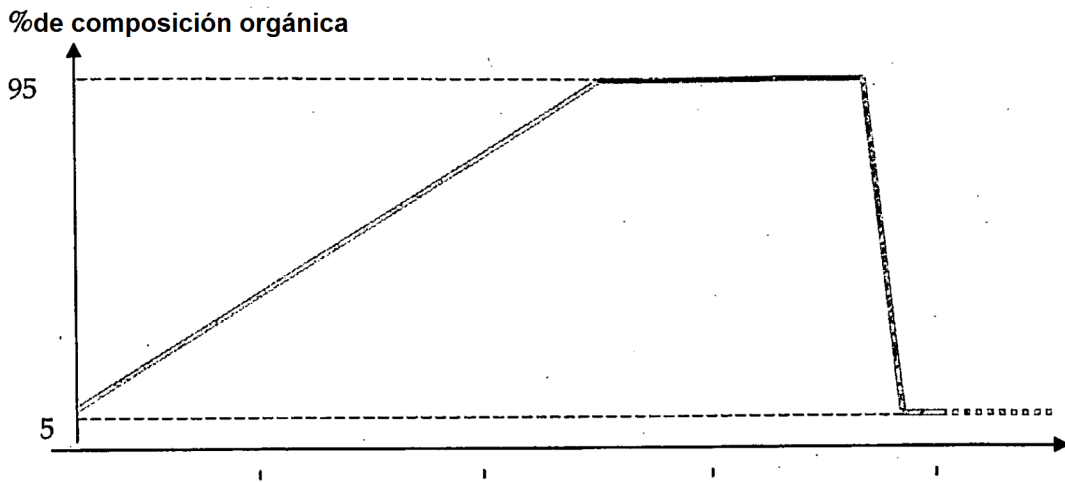
Sistema de CL Waters 2790 ("LC19"), comprendiendo:

10 Módulo de separaciones Waters 2790

Detector de absorbancia de longitud de onda dual Waters 2487 - longitud de onda ajustada de 215nm.

2. Parámetros de instrumentos

Condiciones de CL



15 Minutos

La línea de puntos representa reequilibrado. El tiempo de operación total es ~13,5 minutos, el espectrómetro de masas y Millennium³² capturan los primeros 10 minutos de la operación.

Caudal = 0,3 ml/min

Tiempo de operación = 13,5 minutos

20

Gradiente:	Tiempo (min)	% orgánico
	0,00	5
	6,30	95
	9,50	95
	9,70	5
	13,5	5

3. Integración e Indicación

Los datos se integraron usando Millennium y se indicaron mediante el software de Millennium.

Procedimiento de HPLC de 2,5 minutos par los Ejemplos 41 y 42

4. Aparatos y reactivos

5 4.1 Aparatos comunes

Ácido trifluoroacético al 0,1 % (ac.) - Fase móvil "A"

Ácido trifluoroacético al 0,1 % (acetonitrilo) - Fase móvil "B"

Columna Hypersil BDS C18 5 um, 2,1 x 50 mm

Software de funcionamiento Micromass MassLynx™ con opción de navegador OpenLynx™ (V3.5 o mejor)

10 Sistema de datos de cromatografía Waters Millennium³²™ (V3.2 o mejor)

4.2 Instrumentación

4.2.1 Sistemas de CLEM de un solo cuadrupolo Micromass ("MS1", "MS4", "MS6" o "MS7"), comprendiendo:

Sistema de CL Agilent HP1100, que comprende los siguientes módulos:

- Detector de Serie de Diodos G1315A o Detector UV de longitud de una sola longitud de onda G1314A

15 • Bomba binaria G1312A con amortiguador de pulsos y equipado con una mezcladora

- Desgasificador de vacío G1316A (opcional)

- Horno de tipo columna G1316A (opcional)

Detector de dispersión de luz por evaporación Polymer LabsPL1000 (ELSD) con

- Tomamuestras automático CTC Analytics HTC PAL o

20 • Tomamuestras de una sola sonda Gilson 215 con

- Micromass Platform LC o

- espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Micromass ZMD 4,2,2 Micromass LCT systems ("MS5", "MS8" o "MS9"), comprendiendo:

MS5

25 • sistema de CL Agilent HP1100, que comprende los siguientes módulos:

- Detector de UV de una sola longitud de onda G1314A

- Bomba binaria G1312A con amortiguador de pulsos y equipado con una mezcladora

- Tomamuestras automático CTC Analytics HTC PAL

- TLC Micromass con Interfaz Z-spray

30 MS8

- Bomba binaria Waters 600

- Detector de longitud de onda dual 8 x Waters 2487

- Tomamuestras automático de 8 vías Gilson 215 Multiprobe

- Interfaz de 8 vías Micromass LCT con MUX™

35 MS9

- Bomba binaria Waters1525

- Detector de 8 vías de longitud de onda dual 1 x 2488

ES 2 368 430 T3

- Tomamuestras automático CTC Analytics HTS PAL con válvula de 4 pasos
- Micromass LCT con interfaz de 5 vías MUX™

5. Condiciones de CL

5.1.1 Condiciones de CL - para MS8.

- 5 Caudal = 8,0 ml/min - separar 8 vías para liberar 1 ml/min a través de las 8 líneas

Time (min)	% de B
0	0
1,80	95
2,10	95
2,30	0
2,90	0

5.1.2 Condiciones de CL - para MS9.

Caudal = 4,0 ml/min - separar 4 vías para liberar 1 ml/min a través de a través de las 4 líneas

Time (min)	% de B
0	0
1,80	95
2,10	95
2,30	0
2,39	0

10

5.2 Condiciones de espectrómetro de masas

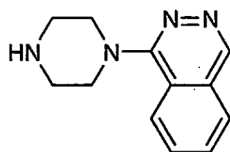
Los datos se recogieron normalmente en el intervalo m/z 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo (1 barrido cada 1,2 segundos por línea en MS8).

- 15 6. Integración e Indicación

Los datos se integraron usando OpenLynx y se indicaron mediante el software de navegador OpenLynx.

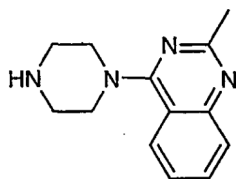
Nº de Ejemplo	MW	Procedimiento de HPLC	Tiempo de ret. de HPLC	Espect. masas (pureza)
Ejemplo 40	484,49	10 min	4,23 min	485,25 (100 %)
Ejemplo 41	434,43	2,5 min	1,03 min	435,25 (100 %)
Ejemplo 42	453,86	2,5 min	1,56 min	454,22 (100 %)

Intermedio 9 (sal HCl)



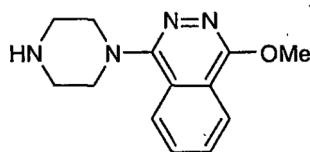
5 Se preparó sal clorhidrato del intermedio 9 a partir de la 1-hidroxifitalazina correspondiente por conversión en el derivado de 1-cloro (puro POCl_3 , $130\text{ }^\circ\text{C}$), seguido de condensación con 1-piperazincarboxilato de *tert*-butilo (Et_3N , $n\text{BuOH}$, $130\text{ }^\circ\text{C}$) y después desprotección (HCl 4 N en 1,4-dioxano, t.a.); RMN ^1H de sal HCl: (CD_3OD) δ 9,83 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 2H), 8,38 (t ap, 1H), 8,28 (t ap, 1H), 4,01 (s a, 4H), 3,58 (s a, 4H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm, CL/EM: (EN+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 215,12, Tr de HPLC = 0,083.

Intermedio 10 (sal HCl)



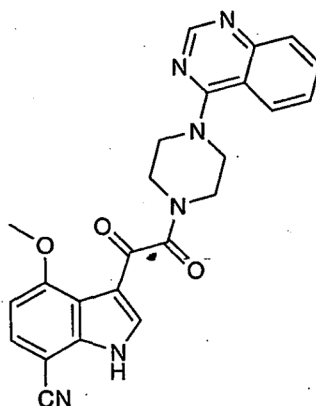
10 La sal clorhidrato del Intermedio 10 se preparó de una manera similar al Intermedio 9, excepto porque se usaron las siguientes condiciones de cloración: POCl_3 , *N,N*-dietilanilina, benceno, reflujo (Connolly, D. J.; Guiry, P. J. Synlett 2001, 1707.); RMN ^1H de sal HCl: (CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 10, 1H), 8,05 (t ap, 1H), 7,83 (d, J = 5, 1H), 7,76 (t ap, 1H), 4,53 (s a, 4H), 3,56 (s a, 4H), 2,75 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm, CL/EM: (EN+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 229,40, Tr de HPLC = 0,077.

Intermedio 11 (sal HCl)



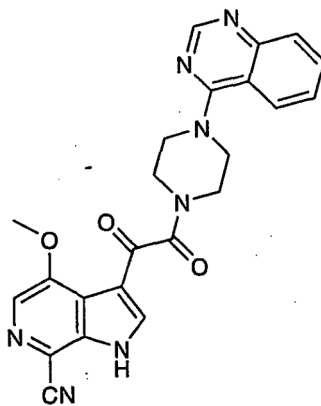
20 Se aisló sal clorhidrato el Intermedio 11 en forma de un producto secundario durante la preparación del análogo de 1-cloro correspondiente; Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm, CL/EM: (EN+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 245,13, Tr de HPLC = 0,523.

Ejemplo 44



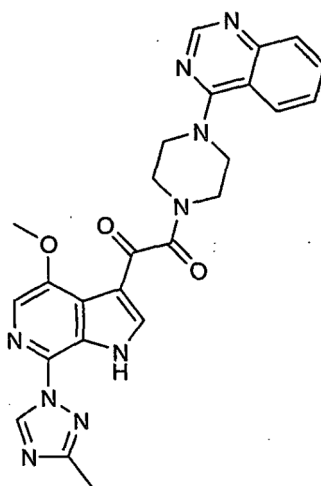
El Ejemplo 44 se preparó de una manera similar al Ejemplo 43, usando EDC/DMAP como reactivos de acoplamiento y purificación por HPLC preparativa de fase inversa. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xerra Prep MS C18 5 uM 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 2,88 - 3,49 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,29 (d, J = 10, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 10, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,67 (d, J = 10, 1H), 6,91 (d, J = 10, 1H), 4,49 (s a, 2H), 4,37 (s a, 2H), 4,00 (s a, 5H), 3,80 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 441,27, Tr de HPLC = 1,123.

Ejemplo 98



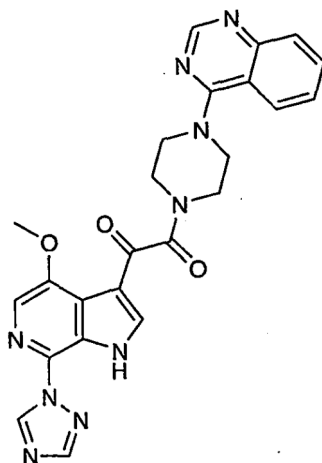
El Ejemplo 45 se preparó de una manera similar al Ejemplo 9 usando HATU/DMAP como reactivos de acoplamiento. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xerra Prep MS C18 5 uM 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 2,72 - 3,30 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J = 10, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (t, J = 10, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 4,49 (s a, 2H), 4,38 (s a, 2H), 4,12 (s a, 3H), 4,01 (s a, 2H), 3,82 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 442,24, Tr de HPLC = 1,053.

Ejemplo 46



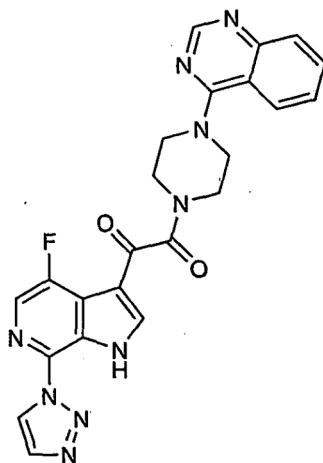
El Ejemplo 46 se preparó de una manera similar al Ejemplo 36 usando HATU/DMAP como reactivos de acoplamiento. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xerra Prep MS C18 5 uM 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,14 - 3,74 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5, 1H), 8,06 (t ap, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5, 1H), 7,78 (t ap, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,41 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,04 (s a, 2H), 3,84 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 498,19, Tr de HPLC = 0,910.

Ejemplo 99



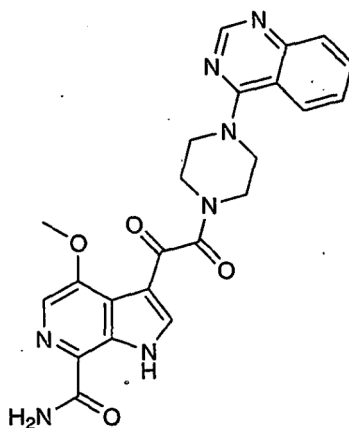
El Ejemplo 47 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xerra Prep MS C18 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,08-3,40 min; RMN 1 H: (CD₃OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, J = 10, 1H), 8,05 (t ap, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 10, 1H), 7,77 (t ap, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,39 (s a, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,04 (s a, 2H), 3,84 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CLEM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 484,18, Tr de HPLC = 0,843.

10 Ejemplo 48



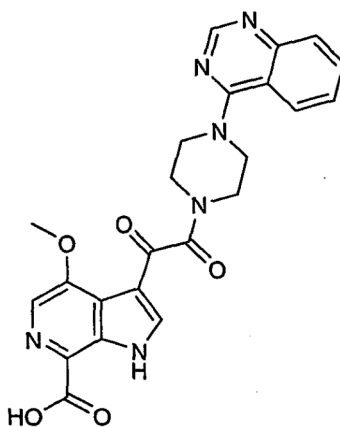
El Ejemplo 48 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xerra Prep MS C18 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,18 - 3,79 min; RMN 1 H: (CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (d, J = 10, 1H), 8,20 (d, J = 5, 1H), 8,05 (t ap, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5, 1H), 7,77 (t ap, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,40 (s a, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 472,14, Tr de HPLC = 1,007.

Ejemplo 49



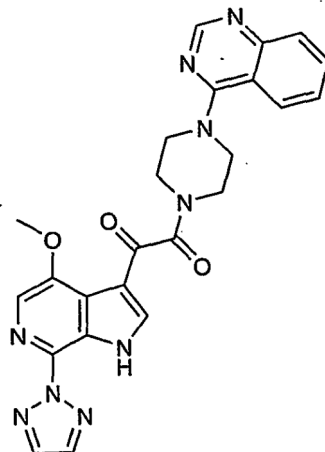
El Ejemplo 49 se preparó a partir de Ejemplo 45, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 5 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: Xterra Prep 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 2,29-2,98 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5, 1H), 7,84 (d, J = 10, 1H), 7,78 (s a, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,41 (s a, 2H), 4,15 (s a, 3H), 4,04 (s a, 2H), 3,86 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 460,28, Tr de HPLC = 0,763.

10 Ejemplo 50



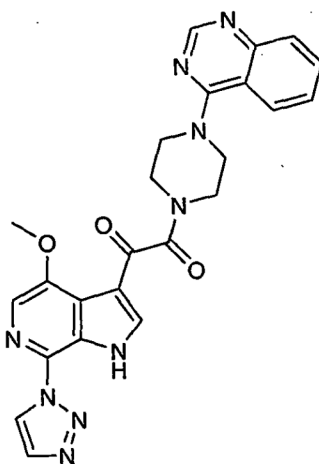
El Ejemplo 50 se preparó a partir del Ejemplo 49. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,85 (d, J = 5, 2H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,01 (s a, 2H), 3,99 (s a, 2H), 3,90 (s a, 2H), 3,73 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 461,17, Tr de HPLC = 0,743.

Ejemplo 51



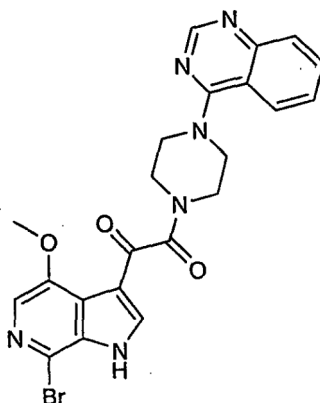
- EL Ejemplo 51 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xerra Prep MS C18 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 1,62 - 2,06 min; RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, J = 10, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,06 (t ap, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 5, 1H), 7,78 (t ap, 1H), 4,52 (s a, 2H), 4,40 (s a, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,04 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 484,18, Tr de HPLC = 0,893.

10 Ejemplo 52



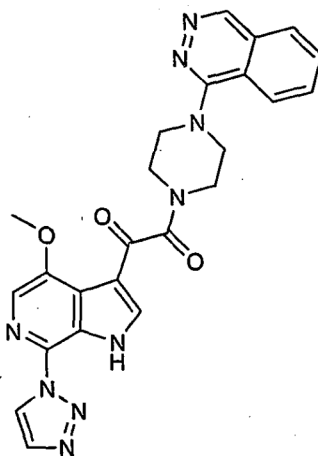
- El Ejemplo 52 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xerra Prep MS C18 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,13 - 3,69 min; RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, J = 10, 1H), 8,06 (t ap, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5, 1H), 7,78 (t ap, 1H), 4,51 (s a, 2H), 4,41 (s a, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,04 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 484,10, Tr de HPLC = 0,990.

Ejemplo 53



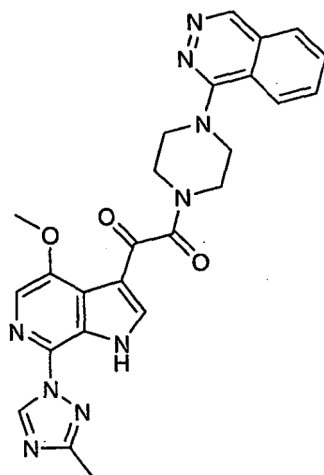
- 5 El Ejemplo 53 se preparó de una manera similar el Ejemplo 9, usando HATU/DMAP como reactivos de acoplamiento. RMN ^1H : (CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 10$, 1H), 8,02 (t ap, 1H), 7,84 (d, $J = 5$, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (t ap, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,29 (s a, 2H), 4,01 (s a, 5H), 3,80 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM : (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 496,97, Tr de HPLC = 0,773.

Ejemplo 54



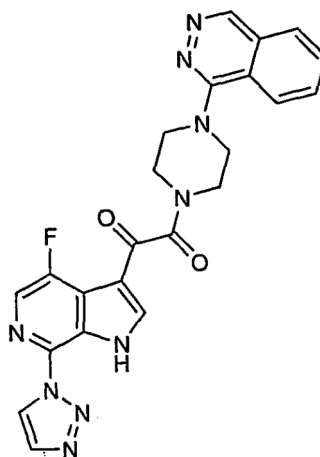
- 10 El Ejemplo 54 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xerra Prep MS C18 5 μM 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,70-4,16 min; RMN ^1H : (CD_3OD) δ 9,51 (s, 1H), 8,86 (s a, 2H), 8,48 (d, $J = 10$, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (t, $J = 10$, 1H), 8,21 (d, $J = 10$, 1H); 7,98 (s a, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,09 (s a, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,95 (s a, 2H), 3,86 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Waters Atlantis 4,6 x 50 mm C18 5 μm ; CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 484,11, Tr de HPLC = 1,213.
- 15

Ejemplo 55



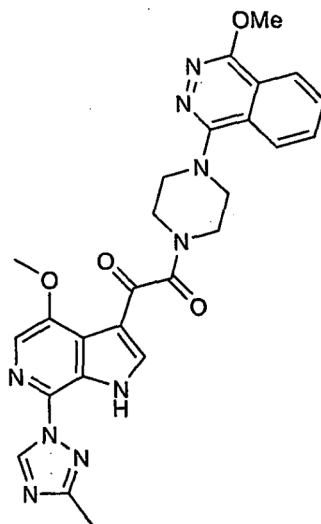
5 El Ejemplo 55 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: Xterra 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,17-3,87 min; RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 9,56 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,51 (d, J = 10, 1H), 8,43 (d, J = 5, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (t ap, 1H), 8,24 (t ap, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,09 (s a, 5H), 3,99 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 3,87 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 498,12, Tr de HPLC = 0,907.

10 Ejemplo 56



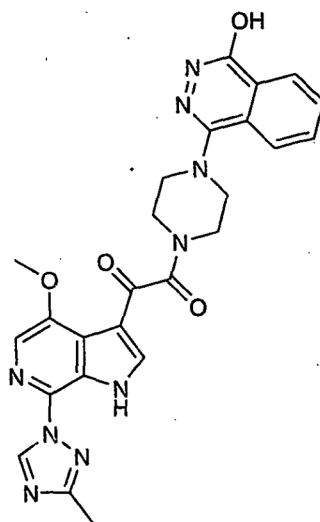
15 El Ejemplo 56 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,86 - 4,47 min; RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5, 1H), 8,26 (t, J = 10, 1H), 8,22 (s a, 2H), 8,00 (s, 2H), 4,10 (s a, 2H), 3,96 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 3,87 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Waters Atlantis 4,6 x 50 mm C18 5 μ m; CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 472,08, Tr de HPLC = 1,313.

Ejemplo 57



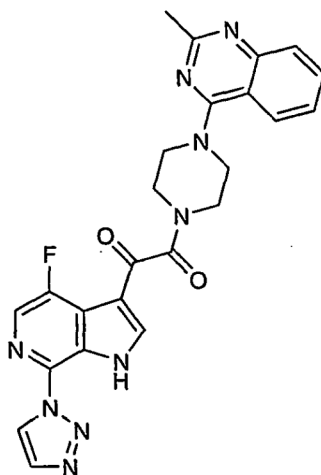
El Ejemplo 57 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 5 μ m 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,88-4,47 min; RMN 1 H: (CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,47 (d, J = 10, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (t, J = 5, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,13 (s a, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Waters Atlantis 4,6 x 50 mm C18 5 μ m; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 528,29, Tr de HPLC = 1,543.

10 Ejemplo 58



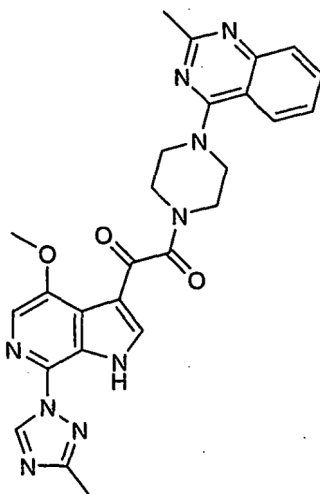
El Ejemplo 58 se aisló en forma de un producto secundario del Ejemplo 57, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 5 μ m 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 4,51-4,89 min; RMN 1 H: (CD₃OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 (d, J = 10, 1H), 7,94 (t, J = 5, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,01 (s a, 2H), 3,94 (s a, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,75 (s a, 2H), 2,56 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Waters Atlantis 4,6 x 50 mm C18 5 μ m; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 514,27, Tr de HPLC = 1,643.

Ejemplo 105



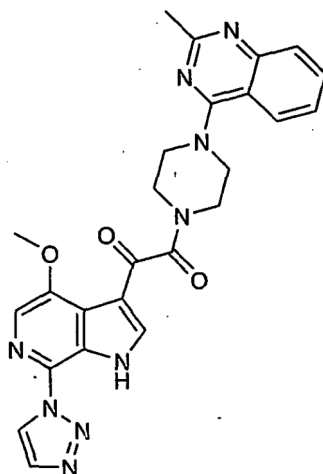
5 El Ejemplo 59 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,20-4,27 min; RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (d, J = 10, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 4,48 (s a, 2H), 4,37 (s a, 2H), 4,03 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 2,70 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 486,09, Tr de HPLC = 1,160.

10 Ejemplo 60



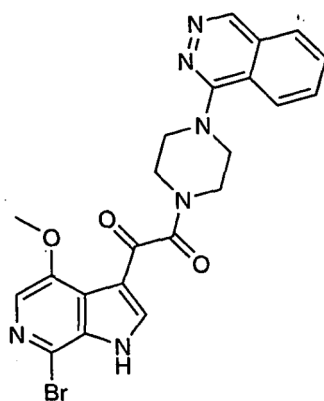
15 El Ejemplo 60 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,04 - 3,65 min; RMN 1 H: (CD $_3$ OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5, 1H), 8,00 (t, J = 5, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 4,49 (s a, 2H), 4,37 (s a, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,02 (s a, 2H), 3,83 (s a, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$ = 512,13, Tr de HPLC = 1,090.

Ejemplo 61



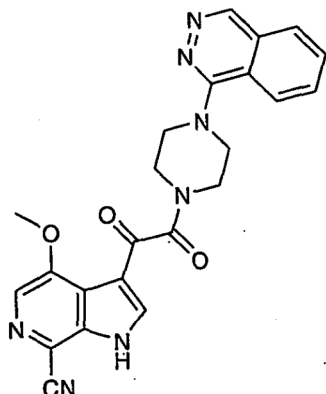
5 El Ejemplo 61 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 2,90 - 3,97 min; RMN 1 H: (CD₃OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5, 1H), 8,01 (t, J = 5, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75- 7,70 (m, 2H), 4,49 (s a, 2H), 4,38 (s a, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (s a, 2H), 3,84 (s a, 2H), 2,70 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 498,15, Tr de HPLC = 0,983.

10 Ejemplo 62



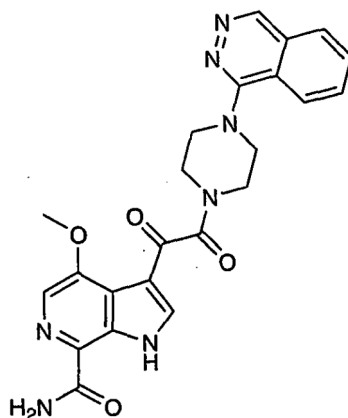
15 El Ejemplo 62 se preparó de una manera similar al Ejemplo 53 usando EDC/HOBT como reactivos de acoplamiento. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 5 μ M 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 2,25 - 2,65 min; RMN 1 H: (CD₃OD) δ 9,55 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5, 1H), 8,50 (d, J = 5, 1H), 8,40 (d, J = 10, 1H), 8,27 (t ap, 1H), 8,22 (t ap, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,09 (s a, 2H), 3,96 (s a, 4H), 3,91 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Waters Atlantis 4,6 x 50 mm C18 5 μ m; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 497,11, Tr de HPLC = 0,910.

Ejemplo 63



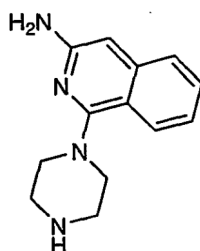
El Ejemplo 63 se preparó a partir de Ejemplo 62 y se usó en bruto para la preparación del Ejemplo 64; Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Waters Atlantis 4,6 x 50 mm C18 5 um; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 442,24, Tr de HPLC = 1,133.

Ejemplo 64



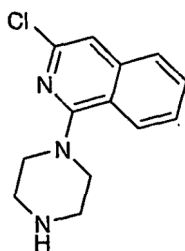
El Ejemplo 64 se preparó a partir de Ejemplo 63, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 5 uM 19 x 50 mm, Recogida de fracción: 2,76-3,14 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (t, J = 5, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 4,21 (s a, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,08 (s a, 2H), 3,90 (s a, 2H), 3,83 (s a, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Waters Atlantis 4,6 x 50 mm C18 5um; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 460,21, Tr de HPLC = 1,077.

15 Intermedio 12 (sal HCl)



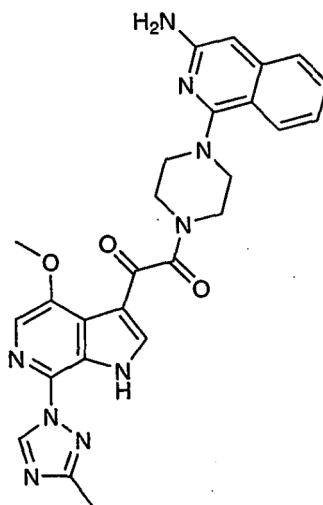
Se preparó sal clorhidrato del Intermedio 12 a partir de 3-aminol-bromoisquinolina de una manera similar al Intermedio 9, Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra MS C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 229,12, Tr de HPLC = 0,343.

Intermedio 13-(sal HCl)



5 Se preparó sal clorhidrato del Intermedio 13 a partir de 1,3-dicloroisoquinolina de una manera similar al Intermedio 2. RMN ¹H: (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,15 (d, J = 8,4, 1H), 7,84 (d, J = 8,1, 1H), 7,74 (t ap, 1H), 7,63 (t ap, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,54-3,50 (m, 4H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra C18 4,6 x 50 mm C18 5 um; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 248,02, 250,02, Tr de HPLC = 1,253.

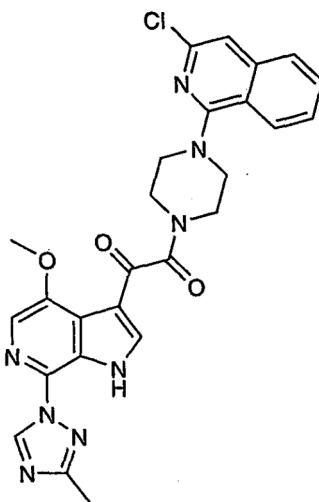
Ejemplo 65



10 El Ejemplo 65 se preparó de una manera similar al Ejemplo 46, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 45 ml/min, Columna: phenomenex-Luna 30 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 4,51 -4,92 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,22 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8, 1H), 7,88 (d, J = 8, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (t, J = 8, 1H), 7,56 (t, J = 7,5, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 2,58 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra MS C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 512,20, Tr de HPLC = 1,277.

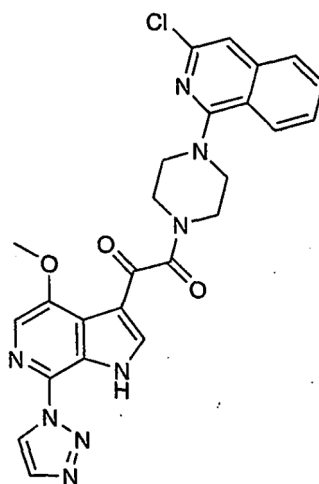
15

Ejemplo 66



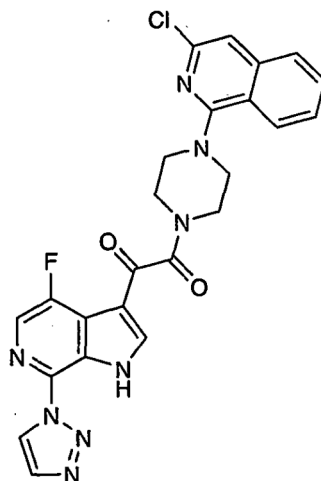
5 El Ejemplo 66 se preparó de una manera similar al Ejemplo 65, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 5,76- 6,32 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8, 1H), 7,69 (t ap, 1H), 7,58 (t ap, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 4,6 x 50 mm C18 5um; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 530,99, 532,98, Tr de HPLC = 1,840.

10 Ejemplo 109



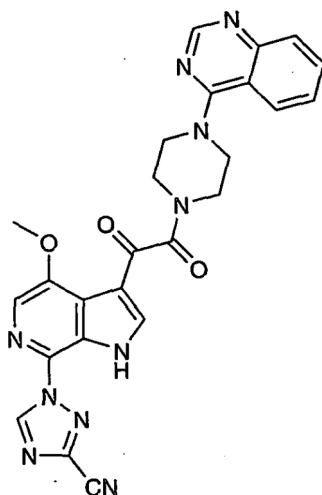
15 El Ejemplo 67 se preparó de una manera similar al Ejemplo 65, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 5,59 - 6,20 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,98 (solapamiento s, 2H), 7,79 (d, J = 8,5, 1H), 7,69 (t ap, 1H), 7,59 (t ap, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,13(s, 3H), 4,05 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,50 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 4,6 x 50 mm C18 5um; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 517,00, 518,90, Tr de HPLC = 1,903.

Ejemplo 68



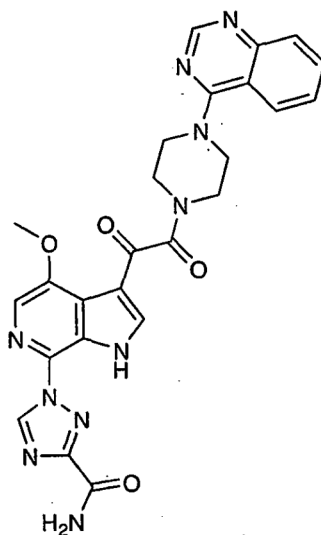
5 El Ejemplo 68 se preparó de una manera similar al Ejemplo 65, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 5,79-6,39 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, H), 7,78 (t ap, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,10 - 3,55 (m, 8H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 4,6 x 50 mm C18 5 um; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 504,95, 506,95, Tr de HPLC = 1,907.

Ejemplo 110



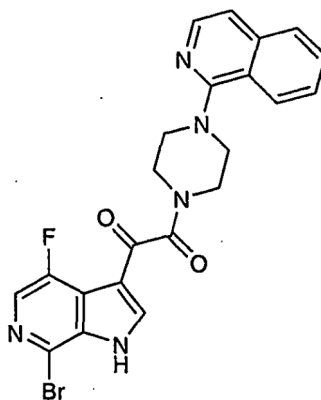
10
15 El Ejemplo 69 se preparó a partir de condensación del Ejemplo 53 con 3-ciano-1,2,4-triazol a 150 °C. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 3,46 - 3,96 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,5, 1H), 8,06 (t ap, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,78 (t ap, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 3,85 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 4,6 x 50 mm C18 5 um; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 509,01, Tr de HPLC = 1,140.

Ejemplo 70



5 Ejemplo 70 se preparó a partir del Ejemplo 69 usando cloruro de hidrógeno metanólico concentrado. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19x50 mm S5, Recogida de fracción: 3,64 - 3,84 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,6, 1H), 8,07 (d, J = 8,2, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,6, 1H), 7,80 (t ap, 1H), 4,55-4,53 (m, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 4,6 x 50 mm C18 5 um; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 527,05, Tr de HPLC = 1,050.

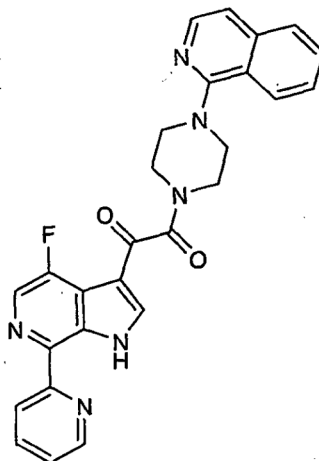
10 Ejemplo 71



El Ejemplo 71 se preparó de una manera similar al Ejemplo 53. Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra MS C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 482, 484, Tr de HPLC = 0,980.

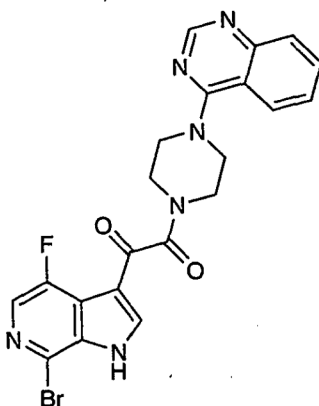
15

Ejemplo 72



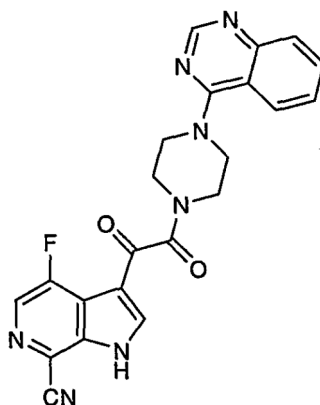
El Ejemplo 72 se preparó a partir del Ejemplo 71 de una manera similar as Ejemplo 30, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 45 ml/min, Columna: phenomenex-Luna 30 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 4,51 -4,92 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,83 (d, J = 4,5, 1H), 8,56 (d, J = 8, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,5, 1H), 8,38 (d, J = 2, 1H), 8,10 - 8,00 (solapamiento m, 3H), 7,90 - 7,86 (d, solapamiento con m,2H), 7,67 (d, J = 7,1H), 7,50 (t ap, 1H), 4,18(m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,96 (m, 4H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra MS C 18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 481,23, Tr de HPLC = 1,147.

Ejemplo 73



El Ejemplo 73 se preparó de una manera similar al Ejemplo 53. RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5, 1H), 8,07 (t ap, solapamiento con s, 2H), 7,85 (d, J = 8, 1H), 7,79 (t ap, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,88 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A: MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5 u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN-) m/z (M+H)⁺ = 481, 483, Tr de HPLC = 1,11.

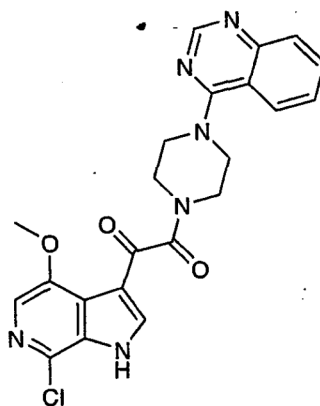
Ejemplo 74



5 El Ejemplo 74 se preparó a partir de Ejemplo 73 con $n\text{Bu}_3\text{SnCN}$ ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-dioxano 135 °C). Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5.

Recogida de fracción: 3,26 - 3,65 min; Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra 4,6 x 50 mm C18 5u; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 429,99, Tr de HPLC = 1,020.

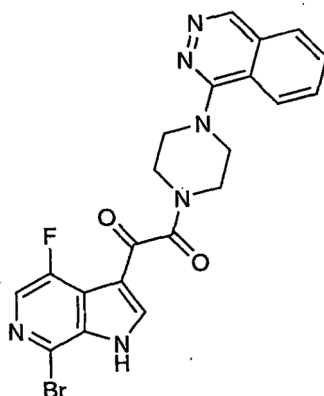
Ejemplo 75



10 El Ejemplo 75 se preparó en de manera similar al Ejemplo 53, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 3,43-4,03 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8, 1H), 8,08 (t ap, 1H), 7,85 (d, J = 8, 1H), 7,79 (t ap, solapamiento con s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,05 - 4,03 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A: MeCNal 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: MeCNal 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN-) m/z (M+H)⁺ = 449,16, 451,21, Tr de HPLC = 1,033.

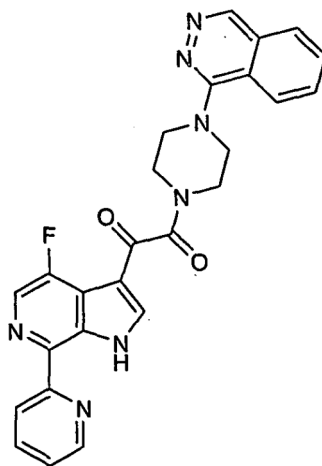
15

Ejemplo 76



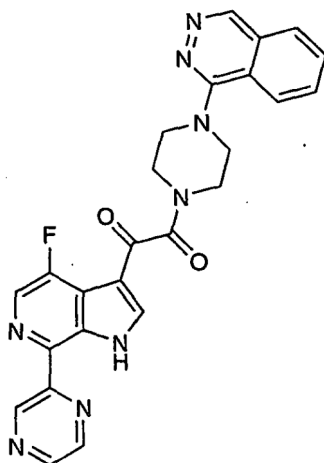
5 El Ejemplo 76 se preparó de una manera similar al Ejemplo 73, Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A: MeCN al 5 % -H₂O al 95 % -NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: MeCN al 95 % -H₂O al 5 % -NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN-) m/z (M+H)⁺ = 481, 483, Tr de HPLC = 1,108.

Ejemplo 77



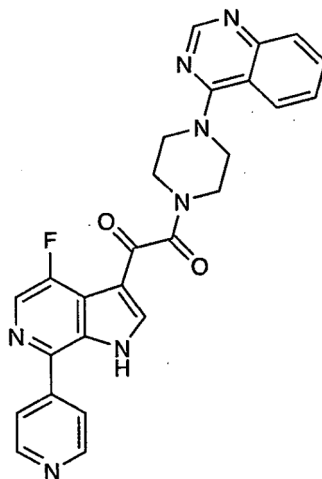
10 El Ejemplo 77 se preparó a partir de Ejemplo 76 de una manera similar as Ejemplo 72, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 10 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 5,47-5,72 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 8,59-8,56 (m, 1H), 8,45 (d, J = 9,2, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (m, 2H);
 15 Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex C18 3,0 x 50 mm 10 u, Tr de HPLC = 1,417.

Ejemplo 78



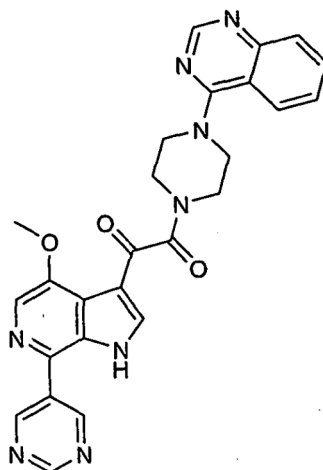
El Ejemplo 78 se preparó a partir de Ejemplo 76 de una manera similar as Ejemplo 77, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 3,06-3,48 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,82 (s, 1H); 9,52 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,39 (d, J = 8,6, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,61 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A: MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN⁺) m/z (M+H)⁺ = 483,08, Tr de HPLC = 1,142.

Ejemplo 115



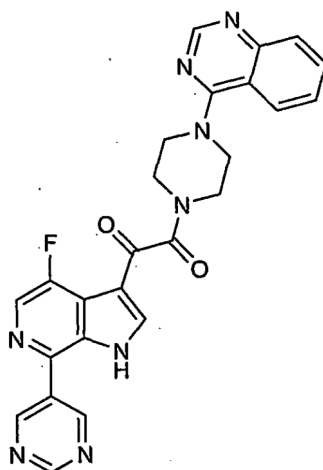
El Ejemplo 79 se preparó a partir de Ejemplo 73 de una manera similar al Ejemplo 77, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 14 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 4,00 - 4,37 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 8,87 - 8,84 (m a, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,5, 1H), 8,32 (d, J = 10, 1H), 8,09 (solapamiento m, 3H), 7,85 (d, J = 10, 1H), 7,81 (t ap, 1H), 4,544.51 (m, 2H), 4,43 - 4,40 (m, 2H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 3,93 - 3,90 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A: MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5 u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN⁻) m/z (M+H)⁺ = 480,16, Tr de HPLC= 1,05.

Ejemplo 80



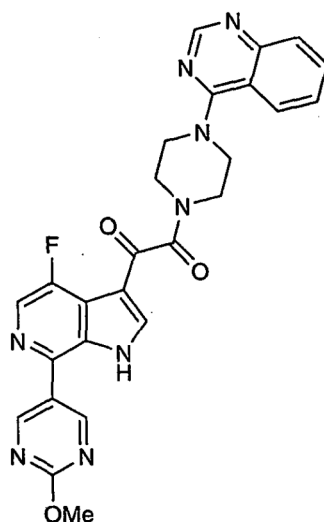
El Ejemplo 80 se preparó a partir de Ejemplo 53 y ácido pirimidin-5-borónico (Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, DMF/H₂O 2:1, 135 °C). Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 14 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 3,33 - 3,39 min; RMN ¹H: (300 MHz, CD₃OD) δ 9,34 (s, 1H), 9,25, (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,34(d, J = 8,4, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (t ap, 1H), 7,85 (d, J = 9, 1H), 7,81 (t ap, 1H), 4,57 - 4,53 (m, 2H), 4,46 - 4,42 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,09 - 4,05 (m, 2H), 3,91 - 3,87 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN-) m/z (M+H)⁺ = 493,21, Tr de HPLC = 0,957.

Ejemplo 81



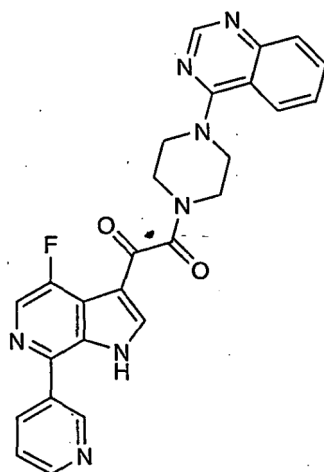
El Ejemplo 81 se preparó a partir de Ejemplo 73 de una manera similar al Ejemplo 80: Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 13 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 4,28 - 4,89 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,34 (s, 1H), 9,27, (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,5, 1H), 8,32 (d, J = 8,5, 1H), 8,08 (t ap, 1H), 7,86 (d, J = 8,5, 1H), 7,81 (t ap, 1H), 4,55 - 4,53 (m, 2H), 4,44 - 4,42 (m, 2H), 4,07 - 4,05 (m, 2H), 3,92 - 3,90 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 483,16, Tr de HPLC= 0,997.

Ejemplo 82



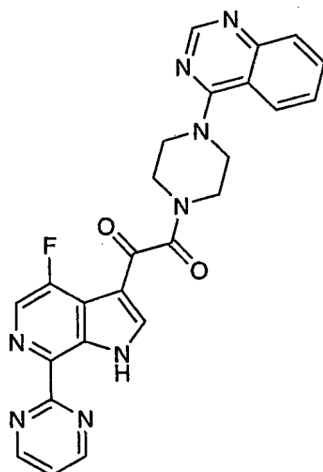
El Ejemplo 82 se preparó a partir de Ejemplo 73 de una manera similar al Ejemplo 81, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 12 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 4,69 - 5,30 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,03 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (d, J = 3, 1H), 8,32 (d, J = 8,5, 1H), 8,08 (t ap, 1H), 7,86 (d, J = 8, 1H), 7,80 (t ap, 1H), 4,55 - 4,53 (m, 2H), 4,44 - 4,42 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,07 - 4,05 (m, 2H), 3,92 - 3,90 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A: MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN-) m/z (M+H)⁺ = 511,27, Tr de HPLC = 1,070.

Ejemplo 83



El Ejemplo 83 se preparó a partir de Ejemplo 73 de una manera similar al Ejemplo 81, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 13 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19x50 mm S5, Recogida de fracción: 3,24-3,85 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,31(s, 1H), 8,96 (d, J = 5, 1H), 8,92 (d, J = 5, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,5, 1H), 8,32 (d, J = 8, 1H), 8,15 (dd, J = 8, 5,5, 1H), 8,09 (t ap, 1H), 7,87 (d, J = 5, 1H), 7,81 (t ap, 1H), 4,55-4,53 (m, 2H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,93 - 3,91 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A: MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN-) m/z (M+H)⁺ = 480,26, Tr de HPLC = 1,033.

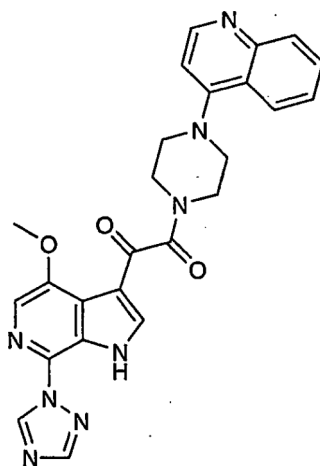
Ejemplo 84



5

El Ejemplo 84 se preparó a partir de Ejemplo 73 de una manera similar al Ejemplo 72, Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 10 min, Caudal = 30 ml/min, Columna: Xterra 19 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 5,40 - 5,55 min; Procedimiento de HPLC analítico: Disolvente A: MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B: MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-NH₄OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: phenomenex 5u 4,6 x 50 mm C18; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 483,48, Tr de HPLC = 1,048,.

Ejemplo 85

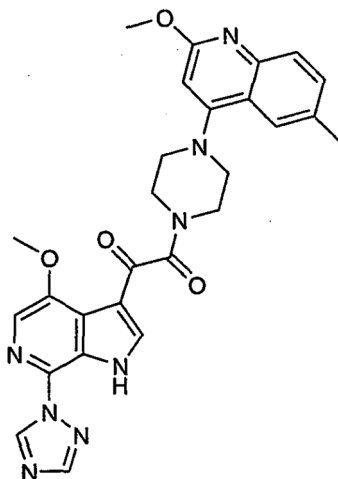


10

Como la preparación del Ejemplo 39, el Ejemplo 85 se preparó de una manera similar al Ejemplo 36 usando 4-piperazinilquinolina, que se preparó a partir de del acoplamiento de 4-cloroquinolina con 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo (CuBr, Cs₂CO₃, DMF, tubo cerrado herméticamente, 150 °C) seguido de desprotección (HCl, 1,4-dioxano, t.a.). Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 45 ml/min, Columna: Xterra MS C18 5 um 30 x 50 mm, Recogida de fracción: 3,49 - 3,89 min; RMN ¹H: (CD₃OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,62 (d, J = 6,1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (d ap, 1H), 8,27 (d, J = 8,5, 1H), 7,98 (d, J = 8,5, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,93 - 7,92 (m a, 1H), 7,71 (t ap, 1H), 7,23 (d, J = 6,5, 1H), 4,10 (s, solapamiento con m, 5H), 3,89-3,86 (m, 6H); Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra MS C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 483,18, Tr de HPLC = 0,893.

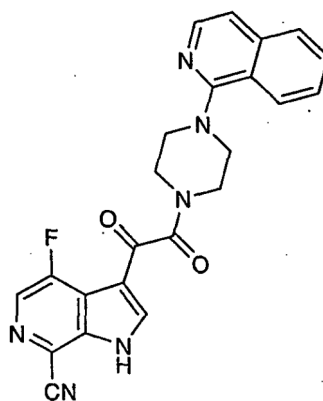
20

Ejemplo 86



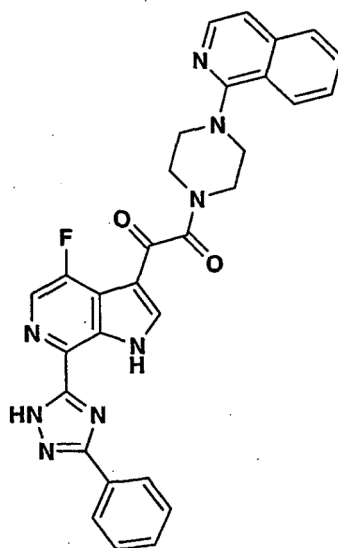
- 5 El Ejemplo 86 y la 2-metoxi-6-metil-4-piperazinilquinolina correspondiente se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 85. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar un sólido de color blanco. Procedimiento analítico de HPLC: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra MS C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 527,31, Tr de HPLC = 1,100.

Ejemplo 87



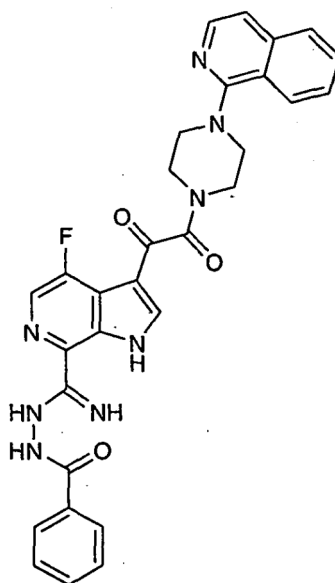
- 10 El Ejemplo 87 se preparó a partir de Ejemplo 71 de una manera similar al Ejemplo 74. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 45 ml/min, Columna: phenomenex-Luna 30 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 3,73-4,06 min; RMN ¹H: (CD₃OD) 8,60 (s, 1H), 8,45-8,39 (solapamiento m, 2H), 8,09 (d ap, 1H), 8,04 (t ap, 1H), 7,88 (d, J = 6,5, 1H), 7,87 (m, solapamiento con d, 1H), 7,66 (d, J = 6,5, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 4H);
 15 Procedimiento de HPLC analítico: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra MS C18 S7 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 429,13, Tr de HPLC = 0,933.

Ejemplo 88



5 El Ejemplo 88 se preparó a partir de Ejemplo 87 e hidrazida benzoica, agitando en "BuOH en presencia de K_2CO_3 en un tubo cerrado herméticamente a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. Después de la evaporación de los volátiles, la mezcla en bruto se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa; Procedimiento de separación: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 45 ml/min, Columna: phenomenex-Luna 30 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 4,64 - 4,95 min; RMN ^1H : (CD_3OD) 8,56(s, 1H), 8,42 (d, $J = 8$, 1H), 8,28(d, $J = 7,5$, 1H), 8,08 (d ap, 1H), 8,02 (t ap, 1H), 7,89(d, $J = 6,5$, 1H), 7,86 (m solapamiento con d, 2H), 7,65 (d, $J = 6,5$, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 4H), 4,19 - 4,17 (m, 2H), 4,01 - 3,97 (m, 4H), 3,93-3,89 (m, 2H); Procedimiento de HPLC analítico: 10 Disolvente A: MeCN al 5 %- H_2O al 95 %- NH_4OAc 10 mM; Disolvente B: MeCN al 95 %- H_2O al 5 %- NH_4OAc 10 mM; % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Phenomenex Luna C18 5 μm 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN-) m/z ($M+H$) $^+$ = 545,16, Tr de HPLC = 1,343.

Ejemplo 89



15 El Ejemplo 89 se aisló a partir de la mezcla de reacción en bruto para preparar el Ejemplo 88. Procedimiento de separación de HPLC preparativa de fase inversa: % de B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 6 min, Caudal = 45 ml/min, Columna: phenomenex-Luna 30 x 50 mm S5, Recogida de fracción: 4,36 - 4,63 min; RMN ^1H : (CD_3OD) 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,5$, 1H), 8,36 (d, $J = 2,5$, 1H), 8,09 (d ap, 1H), 8,04 (t ap, 1H), 8,01 (d, $J = 7,5$, 2H), 7,88 (m solapamiento con d, 1H), 7,87 (d, $J = 6,5$, 1H), 7,66 (d, $J = 6,5$, 1H), 7,64 (t ap, 1H), 7,58 (d, $J = 7,5$, 1H), 20 7,57 (t ap, 1H), 4,19 - 4,17 (m, 2H), 4,03 - 4,01 (m, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 4H); Procedimiento de HPLC analítico: % de

B Inicial = 0, % de B Final = 100, Tiempo de gradiente = 2 min, Caudal = 5 ml/min, Columna: Xterra MS C18 5 um 3,0 x 50 mm; CL/EM: (EN+) m/z (M+H)⁺ = 565,17, Tr de HPLC = 1,137.

Biología

- “μM” significa micromolar;
- 5 • “ml” significa mililitro;
- “μl” significa microlitro;
- “mg” significa miligramo;

Los materiales y procedimientos experimentales usados para obtener los resultados indicados en las Tablas 1-2 se describen a continuación.

10 Células:

- Producción de virus: Se propagó línea celular de Riñón embrionario Humano, 293, en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero Bovino fetal al 10 % (FBS, Sigma, St. Louis, MO).
- 15 • Infección de virus: Se propagó línea celular de epitelio Humano, HeLa, que expresaba el receptor de VIH-1 CD4 en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero Bovino fetal al 10 % (FBS, Sigma, St. Louis, MO) y complementado con Geneticina 0,2 mg/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Se produjo virus indicador infeccioso de ciclo de Virus Sencillo mediante co-transfección de células de Riñón embrionario humano 293 con un vector de expresión de ADN de envoltura de VIH-1 y un ADNc provírico que contenía una mutación de delección de la envoltura y el gen indicador de luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef de VIH-1 (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usaron reactivo lipofectAMINE PLUS como se describe por el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Experimento

1. Se sembraron células HeLa CD4 en placas de 96 pocillos con una densidad celular de 1×10^4 células por pocillo en 100 μl de Medio de Eagle Modificado por Dulbecco que contenía suero Bovino fetal al 10 % y se incubó durante una noche.
- 25 2. Se añadió compuesto en una solución de dimetilsulfóxido de 2 μl, de modo que la concentración de ensayo final sería $\leq 10 \mu\text{M}$.
3. Se añadieron después 100 μl de virus indicador infeccioso de ciclo sencillo en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco a las células sembradas en placas y compuesto a una multiplicidad de infección (MOI) aproximada de 0,01, dando como resultado un volumen final de 200 μl por pocillo.
- 30 4. Se incubaron células infectadas por virus a 37 grados Celsius, en un incubador de CO₂ y se recogieron 72 h después de la infección.
5. La infección vírica se controló midiendo la expresión de luciferasa de ADN vírico en las células infectadas usando un kit de ensayo de gen indicador de luciferasa, como se ha descrito por el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Se retiraron sobrenadantes de células infectadas y se añadieron 50 μl de tampón de lisis por pocillo. Después de 15 minutos, se añadieron 50 μl de reactivo de ensayo de luciferasa recién constituido por pocillo. Se cuantificó después la actividad de luciferasa midiendo la luminiscencia usando un contador de centelleo microbeta Wallac.
- 35 6. El porcentaje de inhibición para cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje de la observada para células infectadas en ausencia del compuesto y restando un valor determinado tal de 100.
- 40 7. Una CE₅₀ proporciona un procedimiento para comparar la potencia antivírica de los compuestos de la presente invención. La concentración eficaz para la inhibición al 50 % (CE₅₀) se calculó con el software de ajuste de curva Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado en 10 concentraciones diferentes usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.
- 45

Resultados

Tabla 1. Clave de Datos Biológicos para CE₅₀

Compuestos* con CE ₅₀ > 5 μM	Compuestos con CE ₅₀ > 1 μM pero < 5 μM	Compuestos con CE ₅₀ < 1 μM
Grupo C	Grupo B	Grupo A
* Algunos de estos compuestos pueden haberse ensayado a una concentración menor que su CE ₅₀ pero mostraron cierta capacidad para provocar inhibición y por lo tanto deberían evaluarse a una concentración mayor para determinar la CE ₅₀ exacta.		

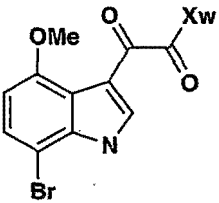

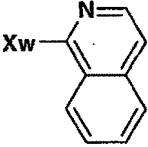
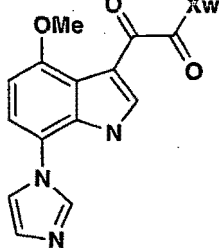
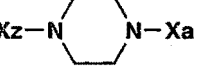
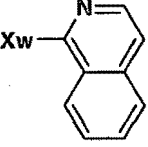
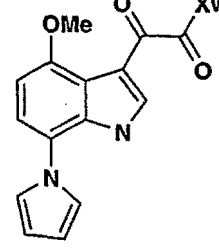

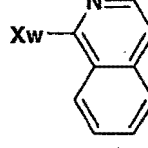
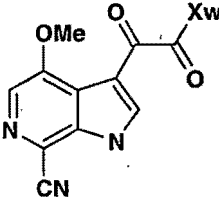
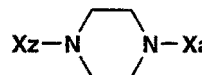
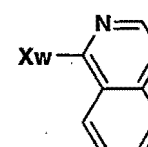
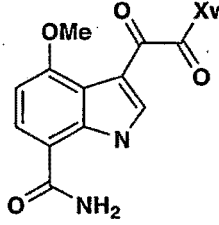
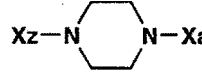
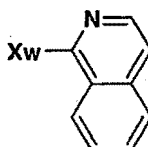
En la Tabla 2, X_w, X_z y X_a indican el punto de unión



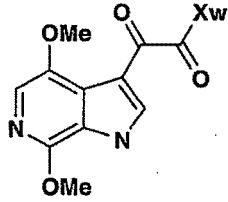

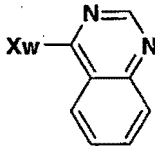
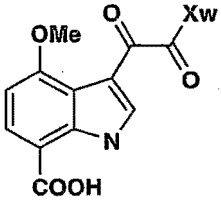

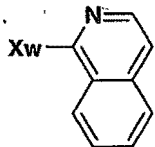
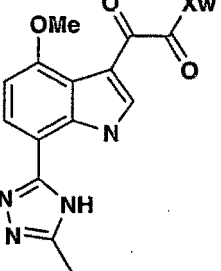

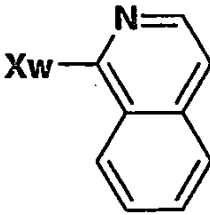
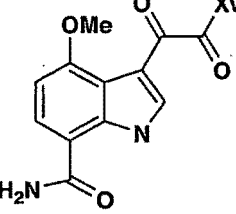

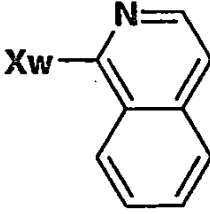
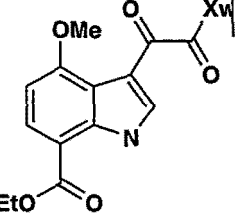

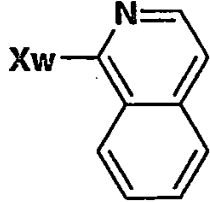
Tabla 2

Ejemplos				
Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
1 (Ejemplo 1)				A
2 (Ejemplo 2)				A
3 (Ejemplo 3)				A

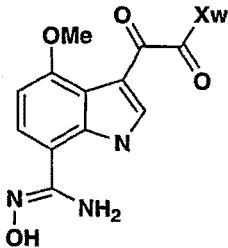
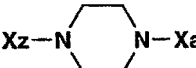
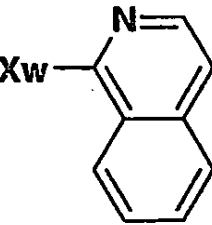
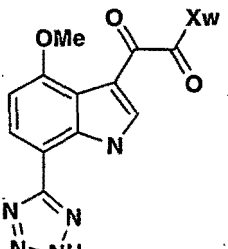
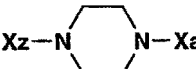
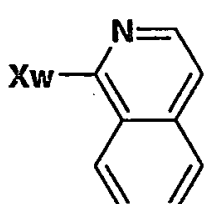
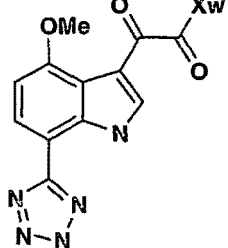
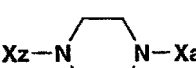
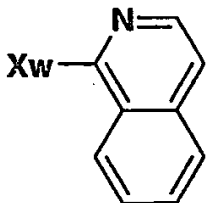
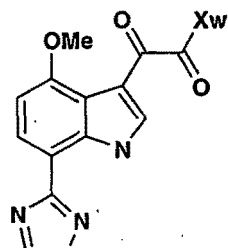
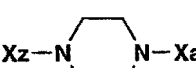
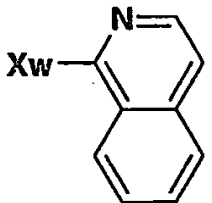
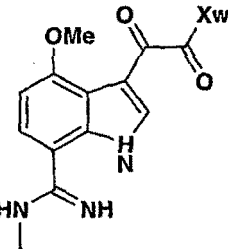
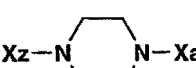
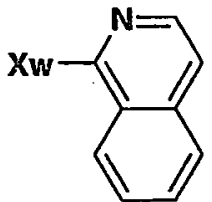
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
4 (Ejemplo 4)				A
5 (Ejemplo 5)				A
6 (Ejemplo 6)				A
7 (Ejemplo 7)				A
8 (Ejemplo 8)				A

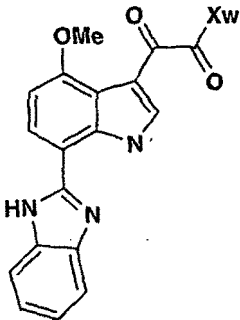
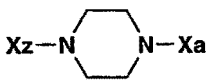
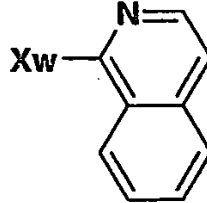
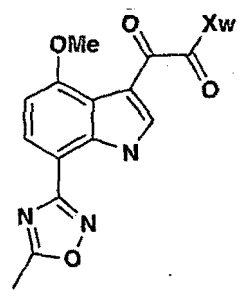
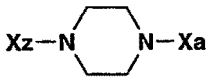
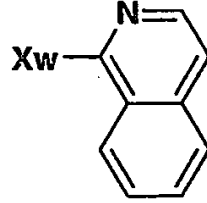
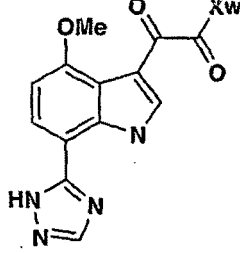
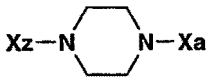
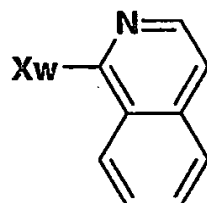
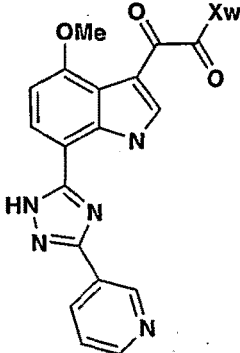
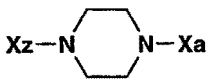
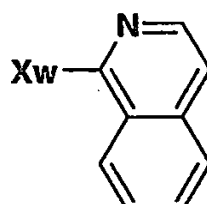
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
9 (Ejemplo 9)				A
10 (Ejemplo 10)				A
11 (Ejemplo 11)				A
12 (Ejemplo 12)				A
13 (Ejemplo 13)				A

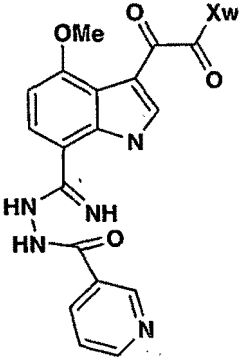
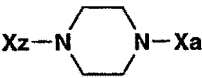
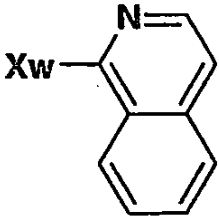
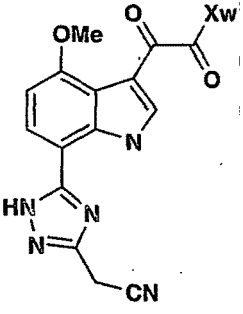
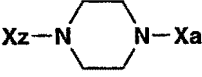
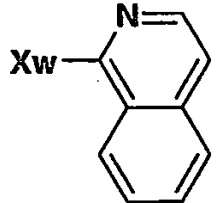
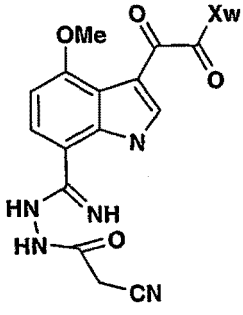
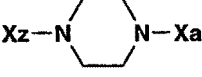
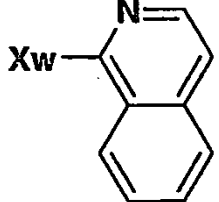
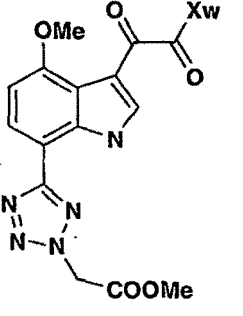

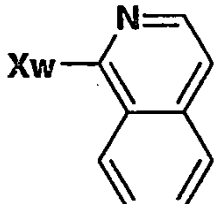
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
14 (Ejemplo 14)				A
15 (Ejemplo 15)				A
16 (Ejemplo 16)				A
17 (Ejemplo 17)				A
18 (Ejemplo 18)				A

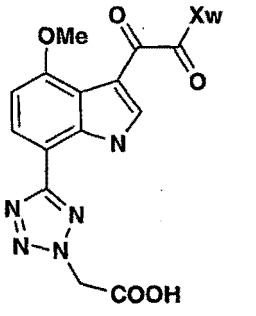
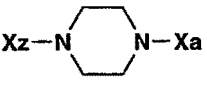
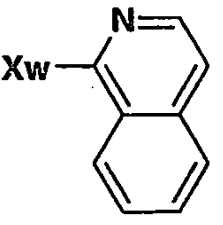
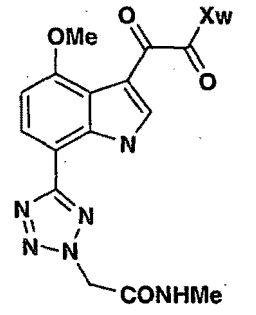
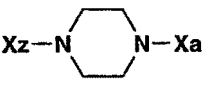
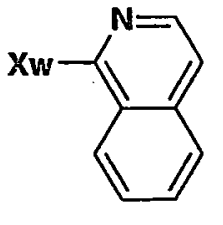
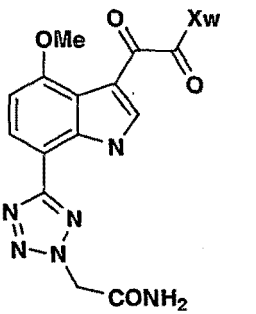
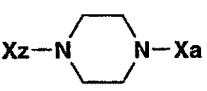
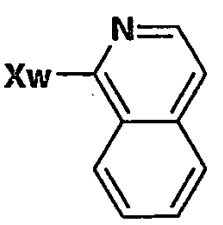
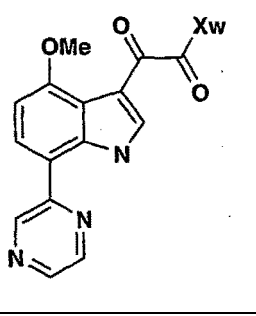
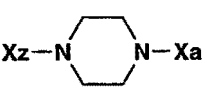
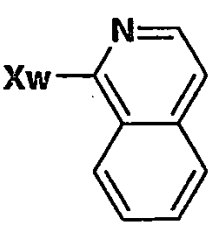
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
19 (Ejemplo 19)				A
20 (Ejemplo 20)				A
21 (Ejemplo 21)				A
22 (Ejemplo 22)				A

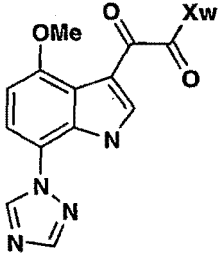
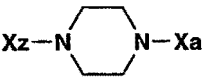
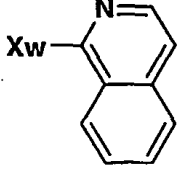
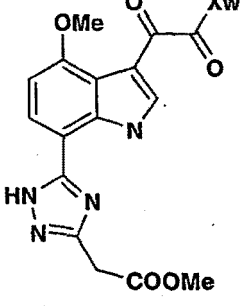
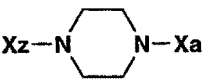
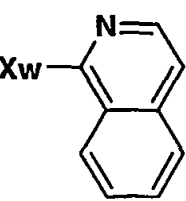
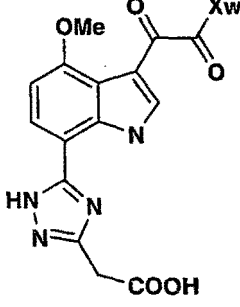

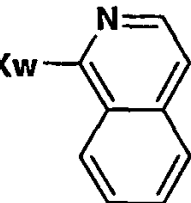
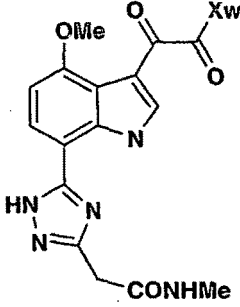
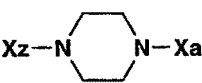
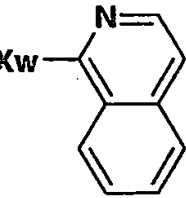
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
23 (Ejemplo 23)				A
24 (Ejemplo 24)				A
25 (Ejemplo 25)				A
26 (Ejemplo 26)				A

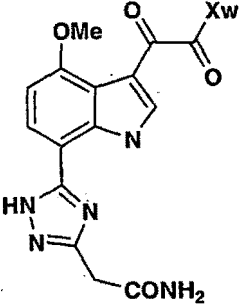
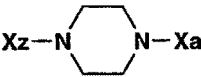
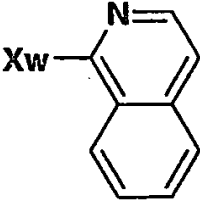
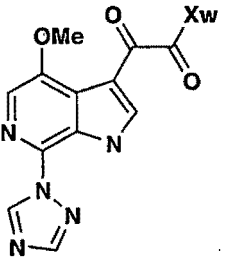

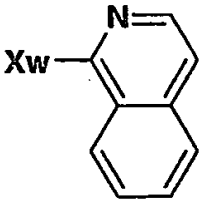
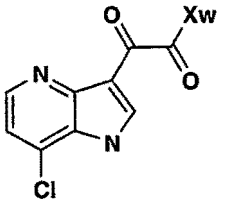
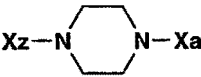
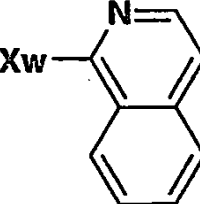
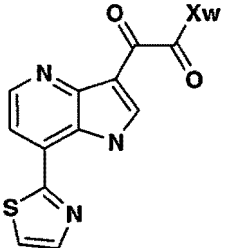
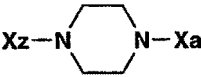
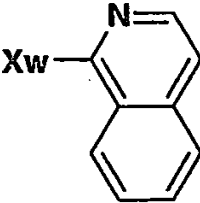
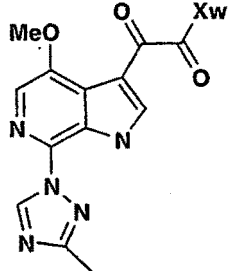

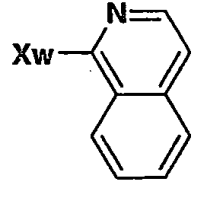
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
27 (Ejemplo 27)				A
28 (Ejemplo 28)				A
29 (Ejemplo 29)				A
30 (Ejemplo 30)				A

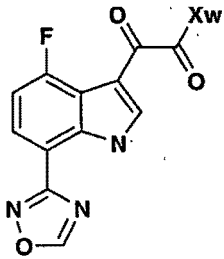
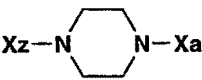
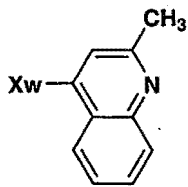
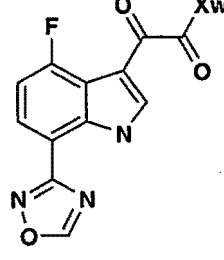
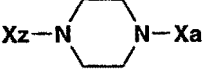
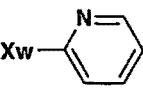
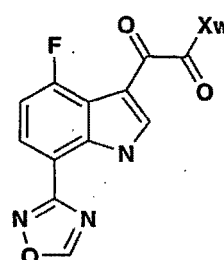
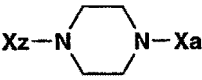
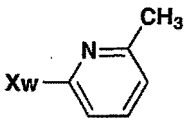
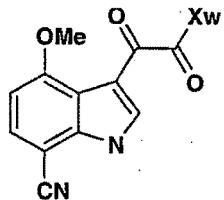

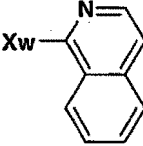
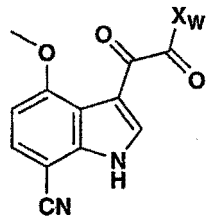
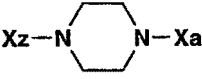
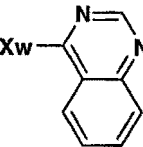
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
31 (Ejemplo 31)				A
32 (Ejemplo 32)				A
33(Ejemplo 33)				A
34(Ejemplo 34)				A

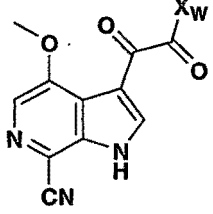

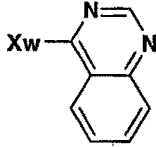
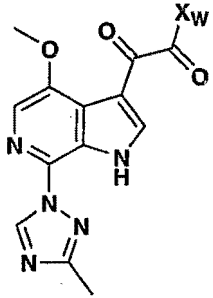

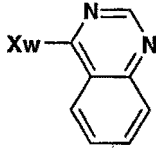
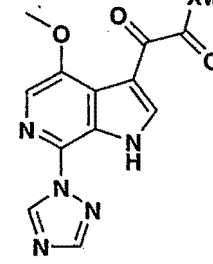
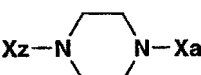
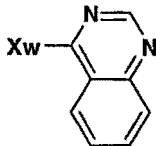
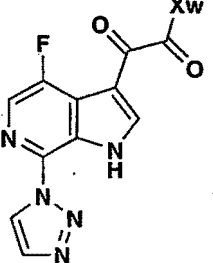
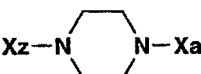
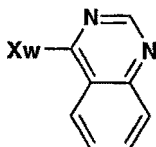
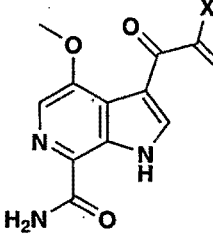
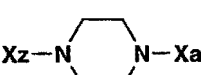
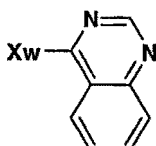
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
35(Ejemplo 35)				A
36 (Ejemplo 36)				A
37 (Ejemplo 37)				A
38 (Ejemplo 38)				A
39 (Ejemplo 39)				A

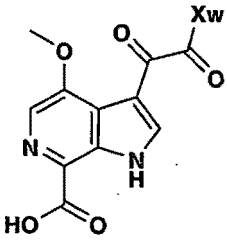

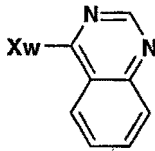
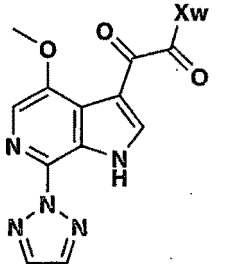
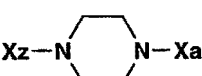
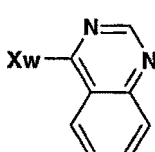
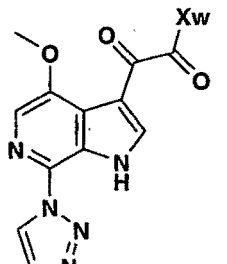
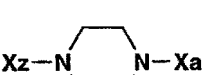
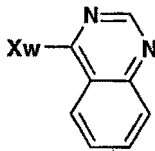
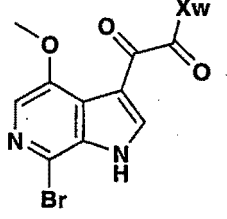
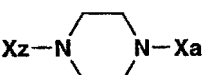
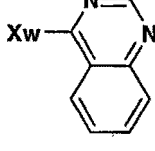
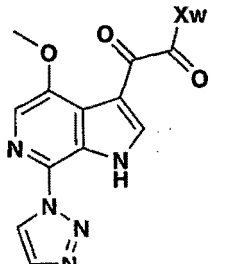
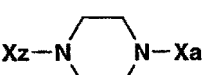
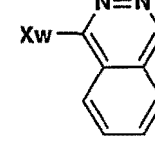
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
40 (Ejemplo 40)				A
41 (Ejemplo 41)				B
42 (Ejemplo 42)				A
43 (Ejemplo 43)				A
44 (Ejemplo 44)				A

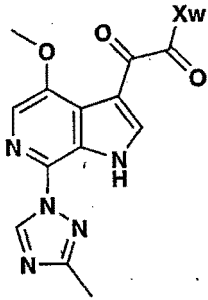

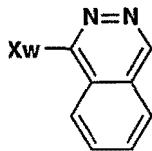
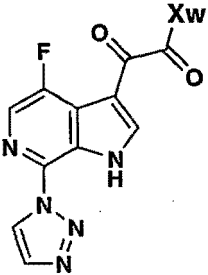

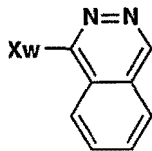
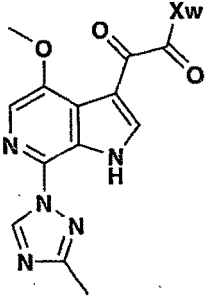

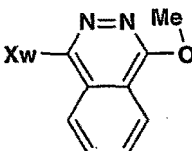
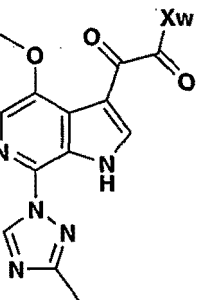
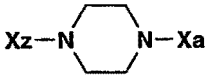
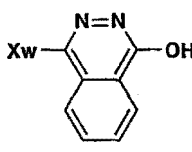
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
45 (Ejemplo 45)				A
46 (Ejemplo 46)				A
47 (Ejemplo 47)				A
48 (Ejemplo 48)				A
49 (Ejemplo 49)				A

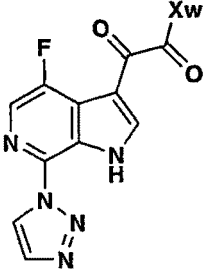
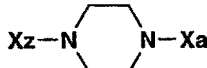
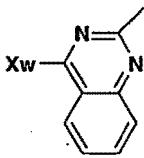
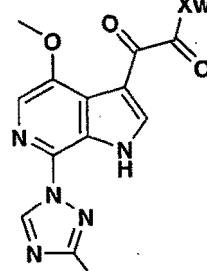
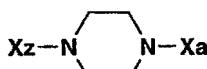
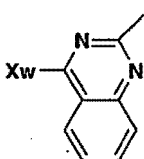
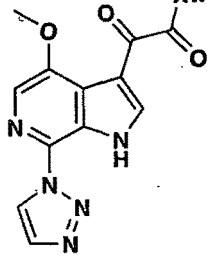
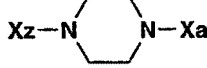
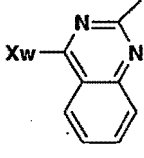
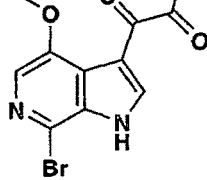

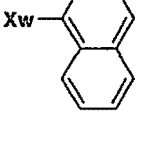
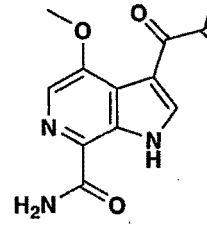
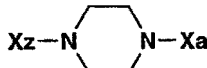
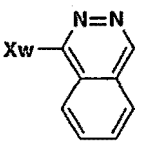
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
50 (Ejemplo 50)				A
51 (Ejemplo 51)				A
52 (Ejemplo 52)				A
53 (Ejemplo 53)				A
54 (Ejemplo 54)				A

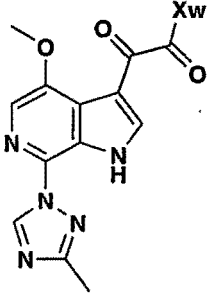

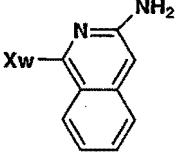
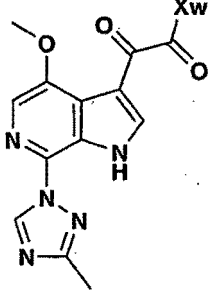

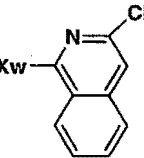
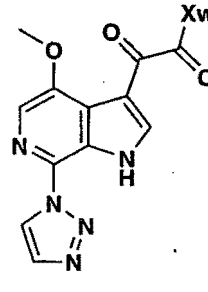

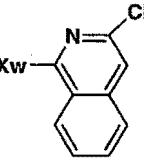
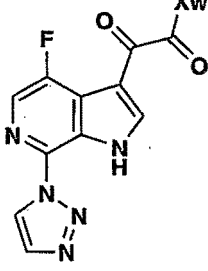

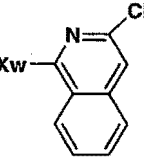
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
55 (Ejemplo 55)				A
56 (Ejemplo 56)				A
57 (Ejemplo 57)				A
58 (Ejemplo 58)				A

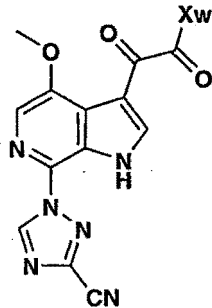
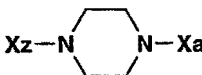
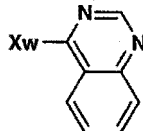
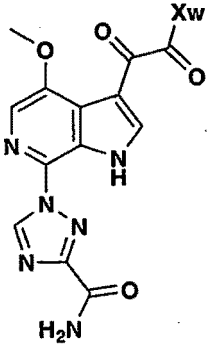
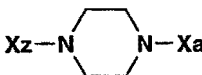
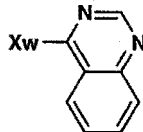
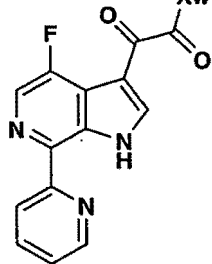
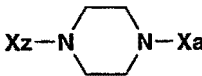
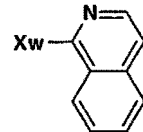
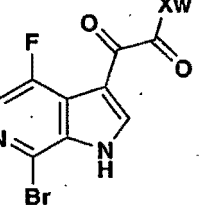
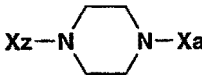
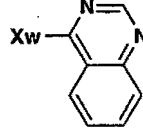
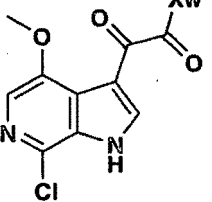
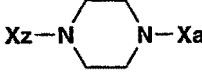
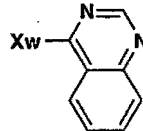
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
59 (Ejemplo 59)				A
60 (Ejemplo 60)				A
61 (Ejemplo 61)				A
62 (Ejemplo 62)				A
63 (Ejemplo 64)				A

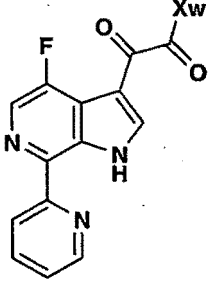

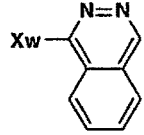
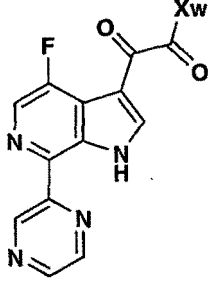

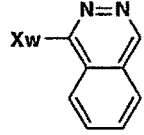
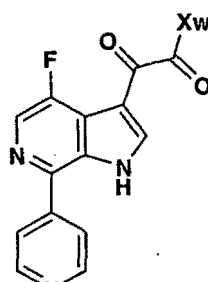

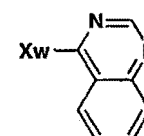
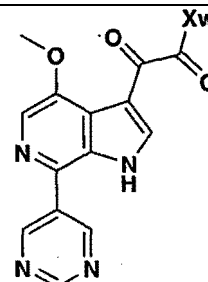

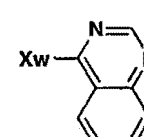
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
64 (Ejemplo 65)				A
65 (Ejemplo 66)				A
66 (Ejemplo 67)				A
67 (Ejemplo 68)				A

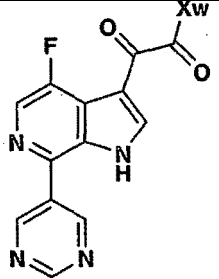

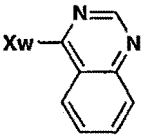
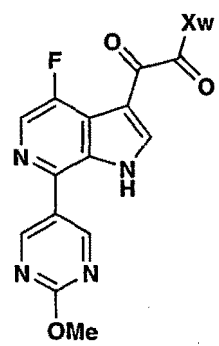

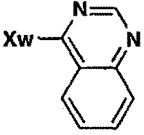
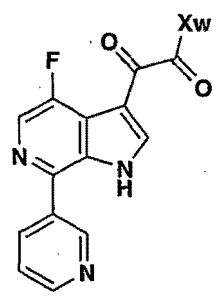

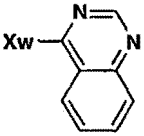
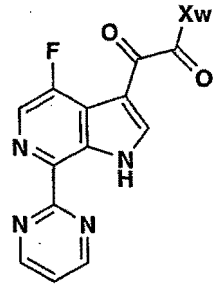

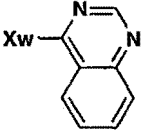
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
68 (Ejemplo 69)				A
69 (Ejemplo 70)				A
70 (Ejemplo 72)				A
71 (Ejemplo 73)				C
72 (Ejemplo 75)				A

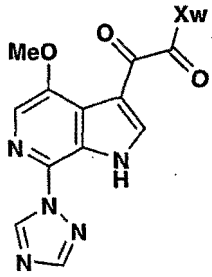
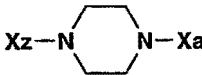
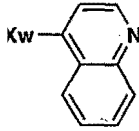
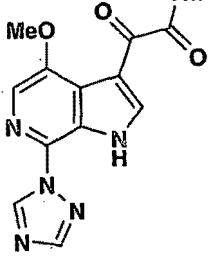
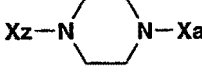
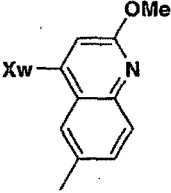
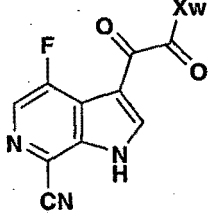
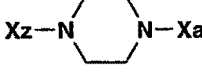
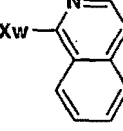
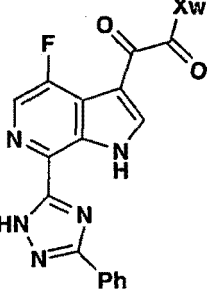
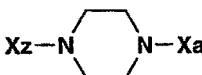
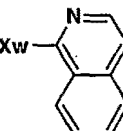
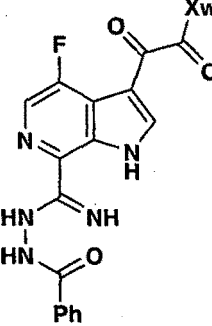
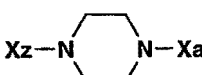
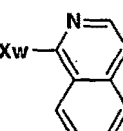
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
73 (Ejemplo 77)				A
74 (Ejemplo 78)				A
75 (Ejemplo 79)				en ensayo
76 (Ejemplo 80)				en ensayo

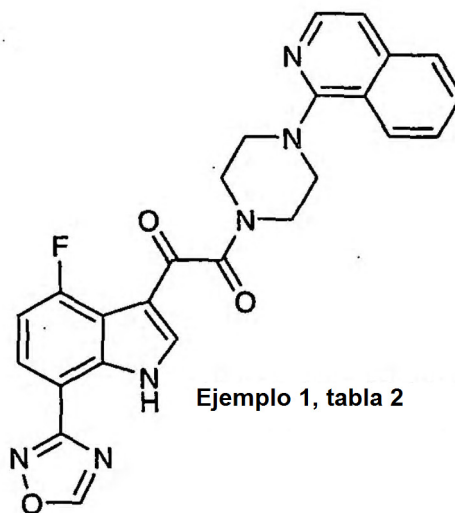
(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
77 (Ejemplo 81)				en ensayo
78 (Ejemplo 82)				en ensayo
79 (Ejemplo 83)				en ensayo
80 (Ejemplo 84)				en ensayo

(continuación)
Ejemplos

Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)	Z	W	A	Grupo CE ₅₀ de la Tabla 1
81 (Ejemplo 85)				en ensayo A
82 (Ejemplo 86)				En ensayo A
83 (Ejemplo 87)				en ensayo
84 (Ejemplo 88)				en ensayo
85 (Ejemplo 89)				en ensayo

Guía para la lectura de las estructuras mostradas en la Tabla 2 anterior. La estructura del ejemplo 1 en la tabla anterior es:



Ejemplo 1, tabla 2

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, técnicas de infusión o inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal), por pulverización de inhalación o por vía rectal, en formulaciones unitarias farmacéuticas que contiene vehículos, adyuvantes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

10 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona adicionalmente un procedimiento para tratar y una composición farmacéutica para tratar infecciones víricas tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

15 La composición farmacéutica puede estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables por vía oral; pulverizaciones nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles o supositorios.

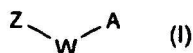
20 Cuando se administran por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para proporcionar volumen, ácido algínico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y agentes saporíferos/edulcorantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

25 Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro sódico isotónica o agentes de suspensión y humectantes o dispersantes adecuados, tales como aceites fijos, insípidos, estériles, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a la terapia.

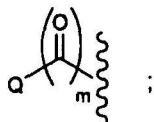
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

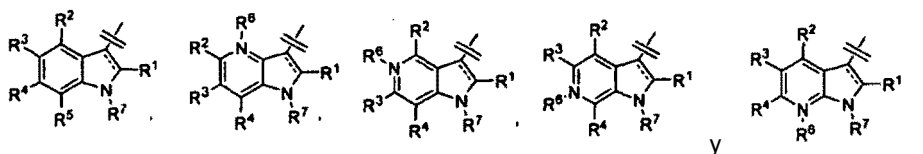


en la que:

5 Z es



Q se selecciona entre el grupo que consiste en



R¹ es hidrógeno;

10 R², R³, R⁴ y R⁵, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, COOR⁸, XR⁹ y B;

m es 2;

R⁶ es O, o no existe;

R⁷ es hidrógeno;

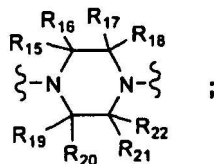
15 R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), -CH₂CN, -CH₂COOH, -CH₂C(O)N R¹¹R¹², fenilo y piridinilo;

cada uno de R¹¹ y R¹² es independientemente H o alquilo (C₁₋₃);

-- representa un enlace carbono-carbono;

20 A se selecciona entre el grupo que consiste en cinnolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, azabenzofurilo y ftalazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, metoxi, hidroxilo, amino y halógeno;

-W- es



cada uno de R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² es independientemente H o uno de ellos es metilo;

25 B se selecciona entre el grupo que consiste en C(O)NR¹¹R¹², C(=NH)NHNHC(O)-R¹⁰, C(=NH)ciclopropilo, C(=NOH)NH₂ y heteroarilo; en la que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F;

heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y triazolilo;

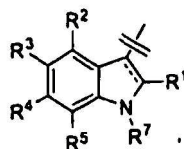
30 F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, COOR⁸ -CONR¹¹R¹²; -CH₂CN, -

CH₂COOH, -CH₂C(O)NR¹¹R¹², fenilo y piridinilo;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

X es O;

con la condición de que cuando A sea piridinilo o pirimidinilo y Q sea



5

entonces R⁵ sea B;

en la que cualquier grupo alquilo o alcoxi puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo y combinados, un anillo heteroalíclicico de cinco o seis miembros, en la que dichos sustituyentes trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicico, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, y anillo heteroalíclicico de cinco o seis miembros están sin sustituir.

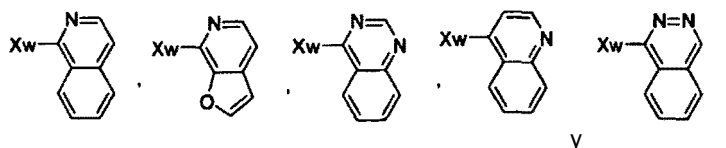
10

15 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² son H;

R⁶ no existe;

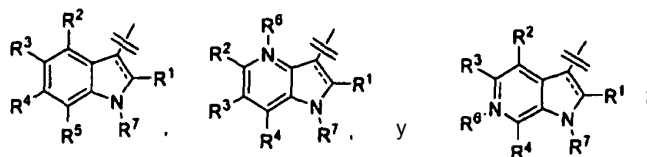
A se selecciona entre miembros del grupo que consiste en



y

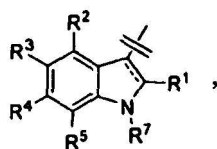
20 en los que Xw es el punto de unión y cada miembro es independientemente sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, hidroxilo, amino y halógeno;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en



25

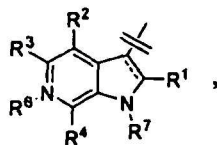
con la condición de que cuando Q sea



entonces

R^2 sea hidrógeno, metoxi o halógeno; R^3 y R^4 sean hidrógeno; y R^5 se seleccione entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, COOR^8 , XR^9 y B;

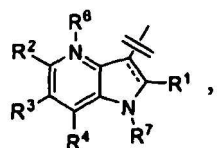
o con la condición de que cuando Q sea



5 entonces

R^2 sea hidrógeno, metoxi o halógeno; R^3 sea hidrógeno; y R^4 se seleccione entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, COOR^8 , XR^9 y B;

o con la condición de que cuando Q sea



10 entonces

cada uno de R^2 y R^3 sea hidrógeno; y R^4 se seleccione entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, COOR^8 , XR^9 y B.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que:

15 B se selecciona entre el grupo que consiste en $\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ y heteroarilo; en el que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F;

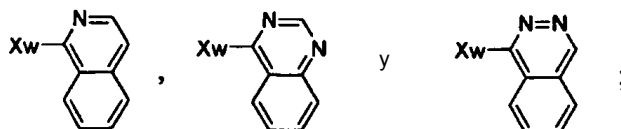
heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo y triazolilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que:

20 B es heteroarilo en el que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F.

5. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en



25

en las que X_w es el punto de unión.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que:

30 B es heteroarilo; en el que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en triazolilo, piridinilo, pirazinilo y pirimidinilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que:

B es heteroarilo; en el que dicho heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre F; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en triazolilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que F es metilo.

5 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, y uno o más uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, útil para tratar infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad antivírica eficaz de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 (a) un agente antivírico de SIDA;
(b) un agente antiinfeccioso;
(c) un inmunomodulador; y
(d) inhibidores de entrada de VIH.

15 11. El uso de un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar una composición farmacéutica para tratar infecciones por VIH.

12. El uso de la reivindicación 11, en el que el compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se usa en combinación con un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo que consiste en un agente antivírico de SIDA, un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador; y un inhibidor de entrada de VIH.