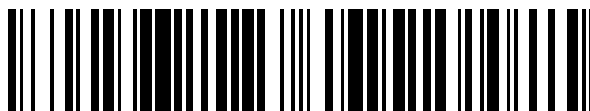


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 640**

51 Int. Cl.:
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06816178 .5**
96 Fecha de presentación: **03.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1943221**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **AMIDINAS DE PIPERIZINA COMO AGENTES ANTIVIRALES.**

30 Prioridad:
04.10.2005 US 723580 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

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

72 Inventor/es:
**WANG, Tao;
KADOW, John F.;
MEANWELL, Nicholas A.;
ZHANG, Zhongxing;
YIN, Zhiwei;
JAMES, Clint A.;
RUEDIGER, Edward H. y
PEARCE, Bradley C.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

ES 2 375 640 T3

DESCRIPCIÓN

Amidinas de piperazina como agentes antivirales

Campo de la invención

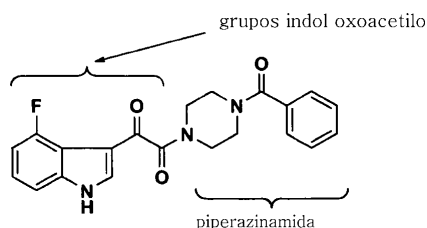
5 La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y un efecto sobre la vida, sus composiciones farmacéuticas y un procedimiento de uso. En particular, la invención se refiere a derivados de diamida de piperazina de indol y azaindol que tienen una actividad antiviral singular. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de VIH y SIDA.

Técnica anterior

10 La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico de gran importancia, con 42 millones de personas infectadas a nivel mundial a finales de 2002. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2002, aproximadamente se comunicaron 5,0 millones de infecciones nuevas y 3,1 millones de personas murieron de SIDA.

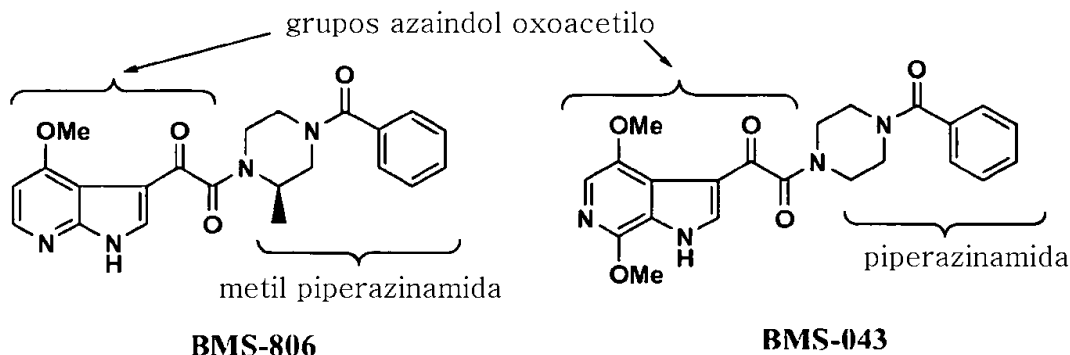
15 Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores de la nucleósido transcriptasa inversa (RT) o combinaciones aprobadas en una sola pastilla: zidovudina (o AZT o Retrovir®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), sal de diisoproxilfumarato de tenofovir (o Viread®), emtricitabina (o FTC), Combivir® (contiene 3TC y AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), Truvada® (contiene Viread® y Emtricitabina®); inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), cuatro inhibidores peptidomiméticos de la proteasa o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, y Kaletra® (lopinavir y Ritonavir). Cada uno de estos fármacos si se usan solos únicamente pueden restringir transitoriamente la replicación viral. No obstante, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto profundo sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, recientemente se han documentado reducciones significativas de los índices de mortalidad entre los pacientes con SIDA como consecuencia de la amplia aplicación de la terapia de combinación. No obstante, a pesar de estos impresionantes resultados, en el 30 al 50% de los pacientes pueden, en última instancia, fallar las terapias farmacológicas de combinación. La incompleta supresión de virus sensibles puede deberse a insuficiente potencia de los fármacos, falta de cumplimiento, penetración tisular restringida y limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (p. ej., la mayoría de los análogos nucleosídicos no pueden fosforilarse en las células en reposo). Además, la elevada tasa de replicación y el rápido recambio del VIH-1, combinados con la incorporación frecuente de mutaciones, conducen a la aparición de variantes resistentes a fármacos y a fallos de tratamiento cuando están presentes concentraciones subóptimas de los fármacos. Por tanto, para proporcionar más opciones terapéuticas son necesarios nuevos agentes anti-VIH que exhiban distintos patrones de resistencia y una farmacocinética favorable, así como perfiles de seguridad. Mejores inhibidores de la fusión del VIH y antagonistas del co-receptor para la entrada del VIH son dos ejemplos de clases nuevas de agentes anti-VIH que una serie de investigadores están estudiando actualmente con mayor detalle.

40 Las propiedades de una clase de inhibidores de la entrada del VIH denominados inhibidores de la fijación del VIH se han mejorado en un esfuerzo para obtener compuestos con una utilidad y eficacia máximas como agentes antivirales. Una divulgación que describe indoles de los que la estructura que se muestra más adelante para BMS-705 es representativa se ha divulgado [Antiviral Indoleoxoacetyl Piperazine Derivatives. Wade Blair; Millind Deshpande; Haiquan Fang ; Ping-Fang Lin; Tim Spencer; Owen Wallace; Hui Wang; Tao Wang; Zhongxing Zhang y Kap-Sun Yeung WO-00076521 (patente US6.469.006 emitida), 2000].



BMS-705

Otros dos compuestos denominados en la literatura BMS-806 y BMS-043 se han descrito tanto en la técnica académica como de patentes:



5

(1) A small molecule HIV-1 inhibitor that targets the HIV-1 envelope and inhibits CD4 receptor binding (Lin, Pin-Fang; Blair, Wade; Wang, Tao; Spicer, Timothy; Guo, Qi; Zhou, Nannan; Gong, Yi-Fei; Wang, H. -G. Heidi; Rose, Ronald; Yamanaka, Gregory; Robinson, Brett; Li, Chang-Ben; Fridell, Robert; Deminie, Carol; Demers, Gwendeline; Yang, Zheng; Zadjura, Lisa; Meanwell, Nicholas; and Colonno, Richard. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2003), 100(19), 11013-11018);

(2) Biochemical and genetic characterizations of a novel human immunodeficiency virus type 1 inhibitor that blocks gp120-CD4 interactions (Guo, Qi; Ho, Hsu-Tso; Dicker, Ira; Fan, Li; Zhou, Nannan; Friborg, Jacques; Wang, Tao; McAuliffe, Brian V.; Wang, Hwei-gene Heidi; Rose, Ronald E.; Fang, Hua; Scarnati, Helen T.; Langley, David R.; Meanwell, Nicholas A.; Abraham, Ralph; Colonno, Richard J.; and Lin, Pin-fang. Journal of Virology (2003), 77(19), 10528-10536);

(3) Method using small heterocyclic compounds for treating HIV infection by preventing interaction of CD4 and gp120 (Ho, Hsu-Tso; Dalterio, Richard A.; Guo, Qi; and Lin, Pin-Fang. PCT Int. Appl. (2003), WO 2003072028 A2);

(4) Antiviral Azaindole Derivatives Useful for the Treatment of HIV Infection (Wang, Tao; Wallace, Owen; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicolas A.; and Bender, John A. WO-00162255 (corresponding to US Patents 6,476,034 and 6,900,323), 2001);

(5) Method using small heterocyclic compounds for treating HIV infection by preventing interaction of CD4 and gp120. (Ho, Hsu-Tso; Dalterio, Richard A.; Guo, Qi; and Lin, Pin-Fang. PCT Int. Appl. (2003), WO 2003072028A2); and

(6) Discovery of 4-benzoyl-1-[(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)oxoacetyl]-2- (R)-methylpiperazine (BMS-378806): A Novel HIV-1 Attachment Inhibitor That Interferes with CD4-gp120 Interactions. (Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Wallace, Owen B.; Deshpande, Milind; Fang, Haiquan; Yang, Zheng; Zadjura, Lisa M.; Tweedie, Donald L.; Huang, Stella; Zhao, Fang; Ranadive, Sunanda; Robinson, Brett S.; Gong, Yi-Fei; Ricarrdi, Keith; Spicer, Timothy P.; Deminie, Carol; Rose, Ronald; Wang, Hwei-Gene Heidi; Blair, Wade S.; Shi, Pei-Yong; Lin, Pin-fang; Colonno, Richard J.; and Meanwell, Nicholas A. Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(20), 4236-4239).

Se ha descrito alguna descripción de sus propiedades en ensayos clínicos en humanos ("Antiviral Activity, Safety, and Tolerability of a Novel, Oral Small-Molecule HIV-1 Attachment Inhibitor, IVa, in HIV-1-Infected Subjects" G. Hanna, J. Lalezari, J. Hellinger, D. Wohl, T. Masterson, W. Fiske, J. Kadow, P-F. Lin, M. Giordano, R. Colonno, D. Grasela. Abstract J-32, 02/11/2004, 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, CA).

Cabe destacar que en las tres estructuras hay una amida de piperazina (en estas tres estructuras hay una fenilamina de piperazina) y este grupo está directamente unido a un resto de oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está unido en la posición 3 de 4-fluoro-indol en BMS-705 y en la posición 3 de los azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

En un esfuerzo por obtener mejores compuestos anti-VIH, las publicaciones posteriores han descrito, en parte,

patrones de sustitución modificada sobre los indoles y azaindoles.

(1) Novel Substituted Indoleoxoacetic Piperazine Derivatives Useful for treating HIV Infection and AIDS. (Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yang, Kap-Sun; Pearce, Bradley; Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhilei; Fang, Haiquan; Xue, Qiufen May and Yin, Zhiwei. WO-00204440 (correspondiente a las patentes de EE.UU. 6,573,262 y US6,632,819));

5 (2) Preparation and antiviral activity of substituted piperazinyloxoacetylindole derivatives. (Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yeung, Kap-Sun; Pearce, Bradley C.; Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhilei; Fang, Haiquan; Xue, Qiufen May; Yin, Zhiwei. Publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2003069245);

(3) Composition and Antiviral Activity of Substituted Azaindoleoxoacetic Piperazine Derivatives. (Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; and Yin, Zhiwei. WO-02062423);

10 (4) Composition and antiviral activity of substituted azaindoleoxoacetic piperazine derivatives. (Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Yin, Zhiwei; and Xue, Qiufen May. Publicación de solicitud de patente de EE.UU. 20030207910); y

(5) Composition and antiviral activity of substituted azaindoleoxoacetic piperazine derivatives. (Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Yin, Zhiwei; Xue, Qiufen May; Regueiro-Ren, Alicia; Matiskella, John D.; Ueda, Yasutsugu. Publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2004110785).

La sustitución de estos grupos con otros hidrocarburos heteroaromáticos o heteroaromáticos sustituidos o bicíclicos también se mostró factible.

(1) Indole, Azaindole and Related Heterocyclic Amidopiperazine Derivatives. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Meanwell, Nicholas A.; Zhang, Zhongxing; Bender, John A.; and Kadow, John F. WO-02085301 (correspondiente a la patente de EE.UU. 6,825,201);

(2) Bicyclo 4.4.0 Antiviral Derivatives. (Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Zhang, Zhongxing; and Yang, Zhong. WO-03092695); y

(3) A preparation of diazaindole derivatives, useful as antiviral agents. (Bender, John A.; Yang, Zhong; Kadow, John F.; and Meanwell, Nicholas A. US2005124623).

25 En la técnica también se ha descrito unas pocas sustituciones de la porción de amida de piperazina de las moléculas y entre estas son ejemplos

(A) piperidin alquenos:

(1) Indole, Azaindole and Related Heterocyclic 4-Alkenyl Piperidine Amides. (Wang, Tao; Kadow, John F.; Meanwell, Nicholas A.; Zhang, Zhongxing; Yin, Zhiwei; Yeung, Kap-Sun; Qiu, Zhilei; Deon, Daniel H.; James, Clint A.; Ruedinger, Edward H., and Bachand, Carol. US-2004/0063744); y

(2) Preparation and pharmaceutical compositions of indole, azaindole and related heterocyclic 4-alkenyl piperidine amides. (Wang, Tao; Kadow, John F.; Meanwell, Nicholas A.; Yeung, Kap-Sun; Zhang, Zhongxing; Yin, Zhiwei; Qiu, Zhilei; Deon, Daniel H.; James, Clint A.; Ruediger, Edward H.; and Bachand, Carol. U.S. Pat. Appl. 2004/0186292).

(B) algunas pirrolidinamidas:

35 Indole, Azaindole and Related Heterocyclic Pyrrolidine Derivatives. (Kadow, John F.; Xu, Qiufen; Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; and Meanwell, Nicholas A. WO-03068221, 2003.);

(C) N-aril o heteroaril piperazinas:

Preparation of (aza)indolyloxoacetyl piperazines as anti-HIV drugs (Yeung, Kap-Sun; Farkas, Michelle; Kadow, John F.; Meanwell, Nicholas A.; Taylor, Malcolm; Johnston, David; Coulter, Thomas Stephen; Wright, J. J. Kim. WO-2005004801, 2005.);

(D) piperazinil ureas:

(1) Preparation of indolyl-, azaindolyl-, and related heterocyclic' sulfonylureidopiperazines for treatment of HIV and AIDS. (Kadow, John F.; Regueiro-Ren, Alicia; Xue, Qiufen May. WO-2004000210, 2003); y

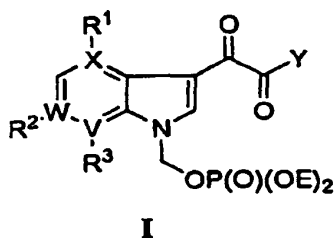
(2) Preparation of indolyl-, azaindolyl-, and related heterocyclic ureido and thioureido piperazines for treatment of HIV and AIDS. (Regueiro-Ren, Alicia; Xue, Qiufen May; Kadow, John F.; and Taylor, Malcolm. WO 2004011425,2004).

Un procedimiento para preparar profármacos también se divulga en esta clase (Prodrugs of Piperazine and

Substituted Piperidine Antiviral Agents. (Ueda y col., U.S. 2005/0209246, presentado el 25/02/2005).

Una publicación de nuevos compuestos de esta clase de inhibidores de unión (Jinsong Wang et. al. Org. Biol. Chem. 2005, 3, 1781-1786.) y una solicitud de patente de algunos compuestos más remotamente relacionados han aparecido en el documento WO2005/016344 publicado el 24 de febrero de 2005.

- 5 El documento WO 2005/090367 desvela compuestos de la fórmula



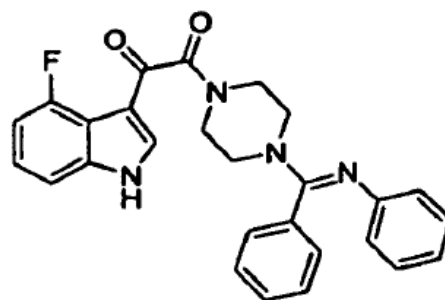
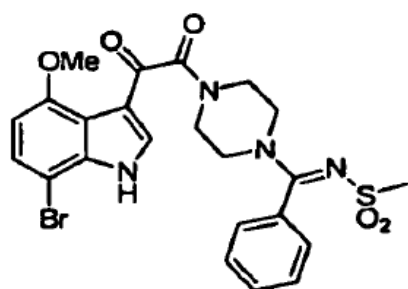
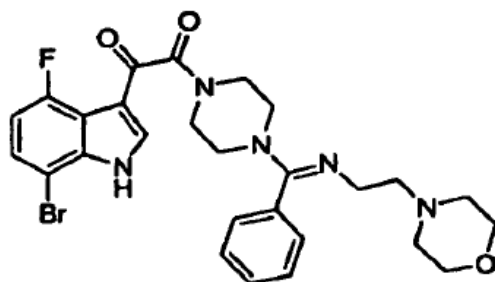
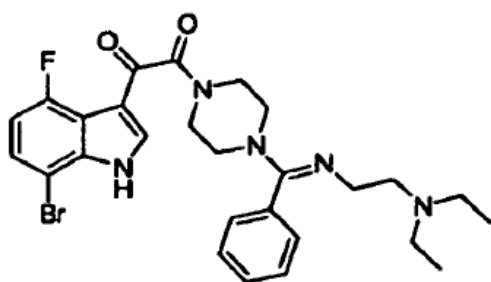
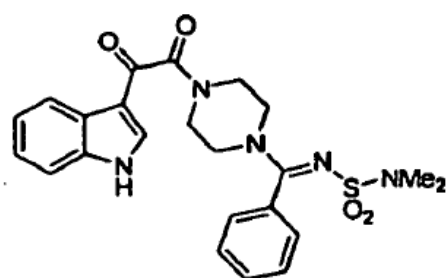
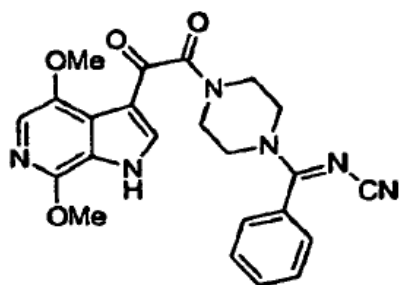
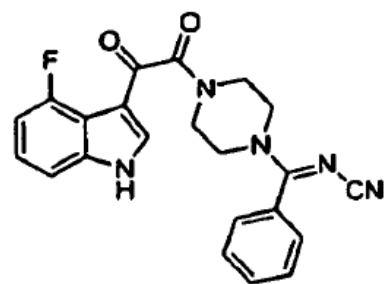
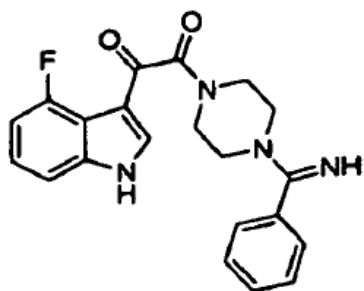
que son útiles para el tratamiento de la infección por VIH.

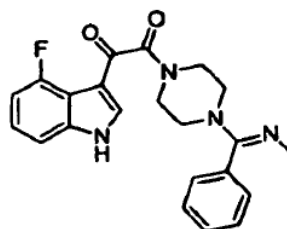
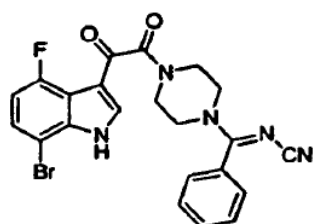
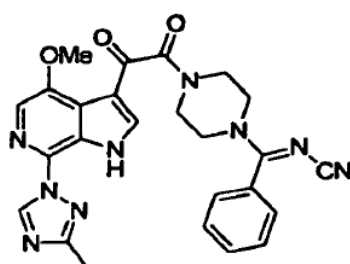
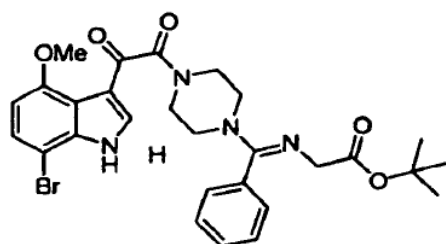
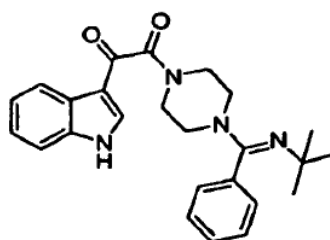
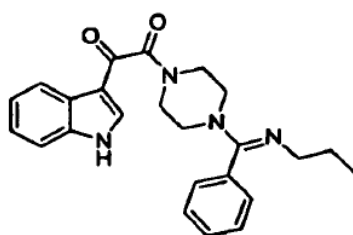
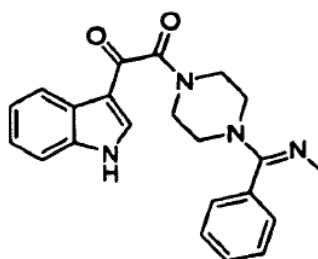
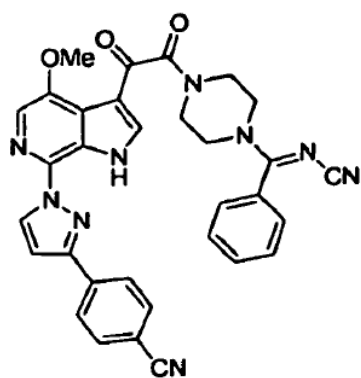
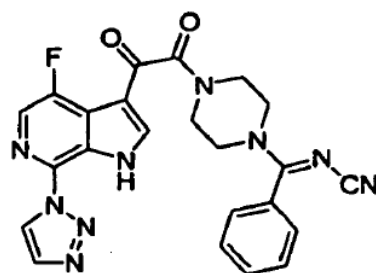
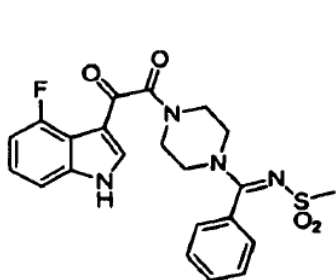
- 10 El documento WO 2005/054257 divulga complejos de vanadio usando ligandos orgánicos. Los complejos son inhibidores de las fosfatasas y, por tanto, útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas.

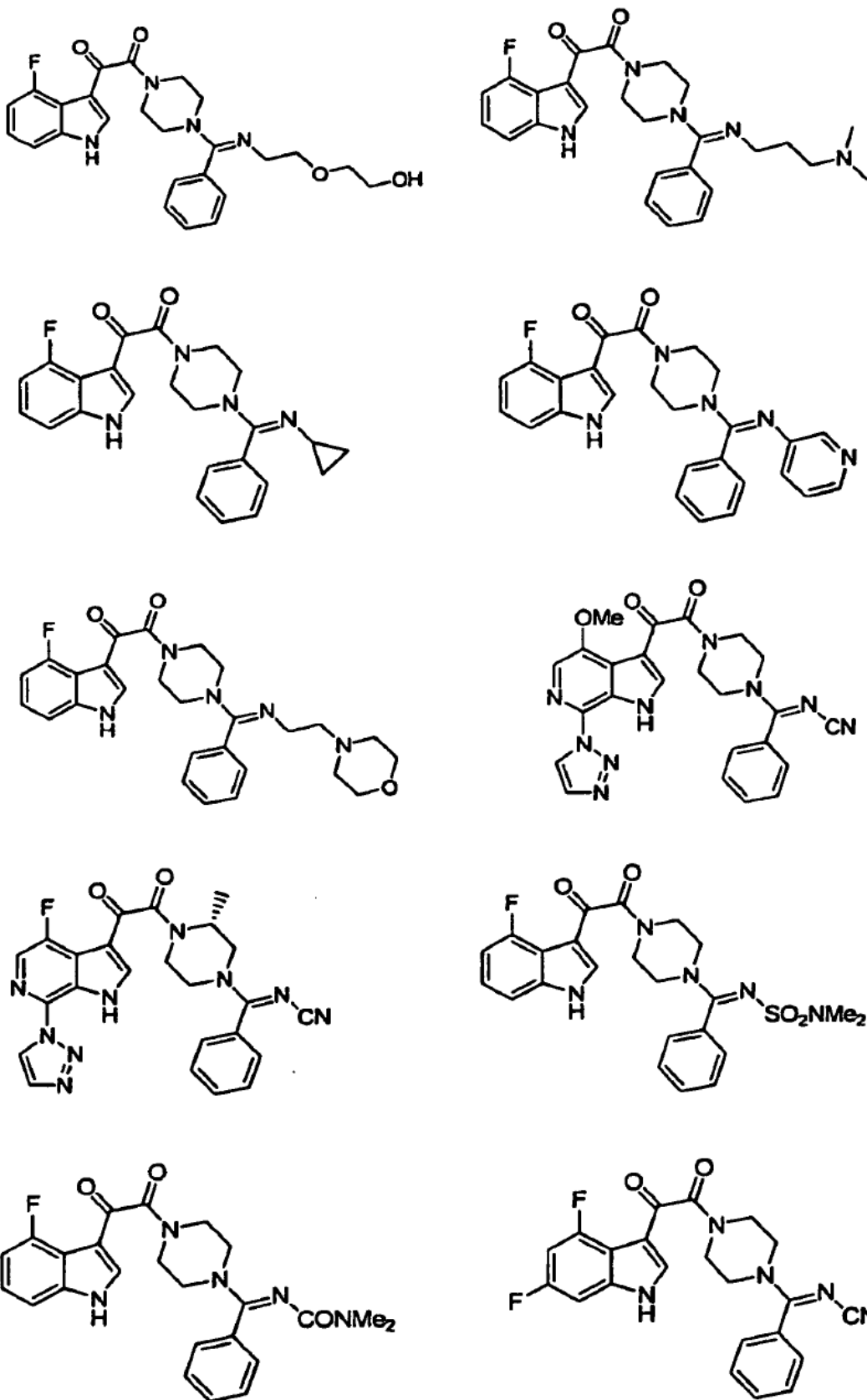
Nada en estas referencias puede interpretarse como desvelador o sugerente de los nuevos compuestos de la presente divulgación y su uso para inhibir la infección por VIH.

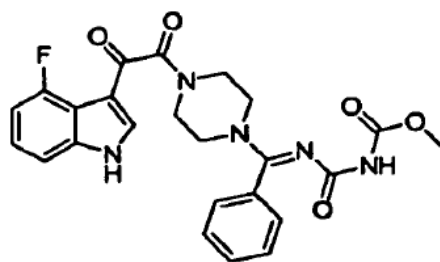
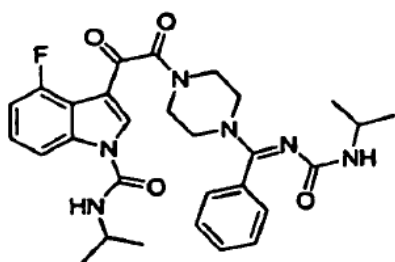
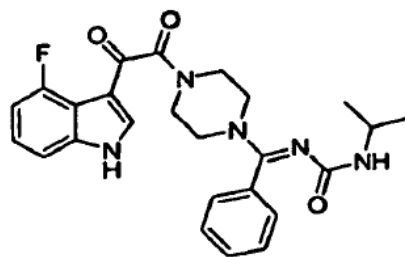
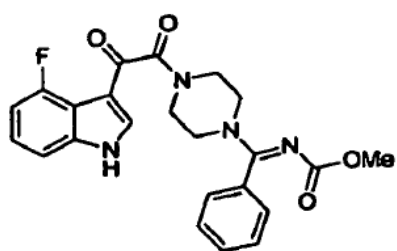
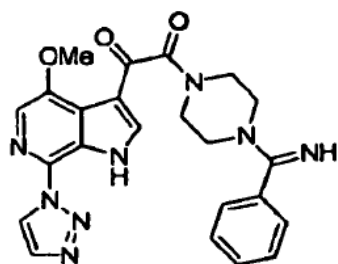
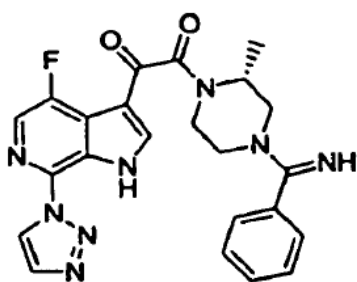
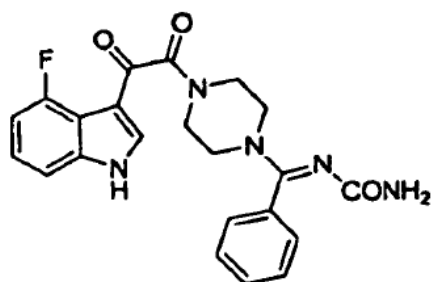
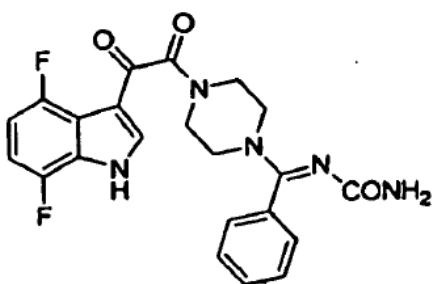
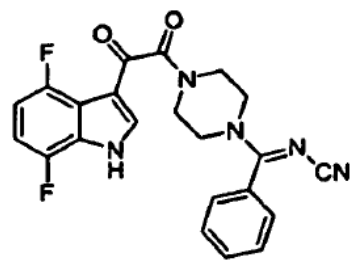
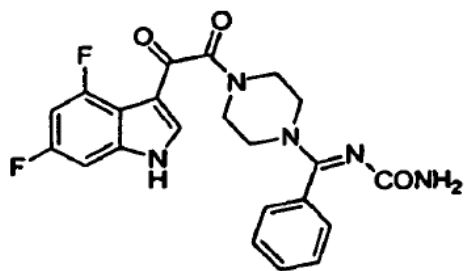
Sumario de la divulgación

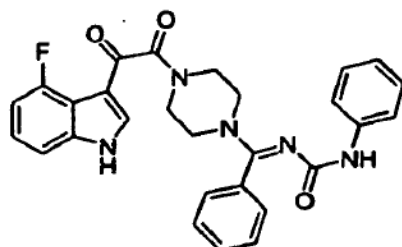
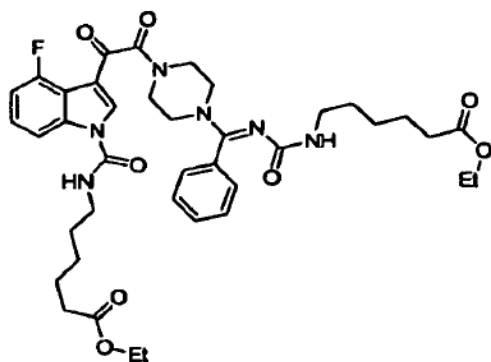
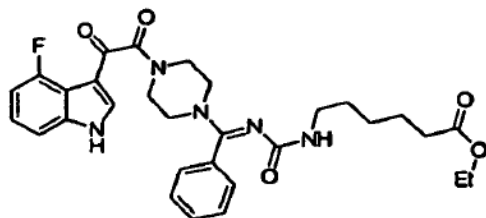
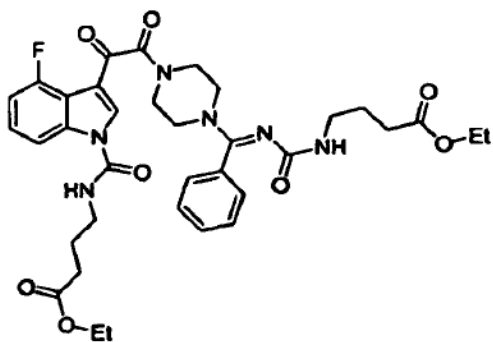
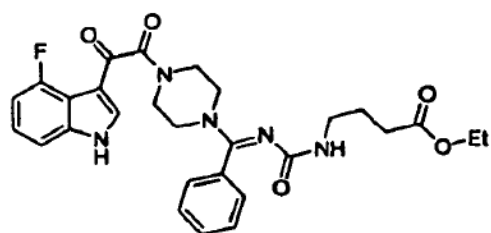
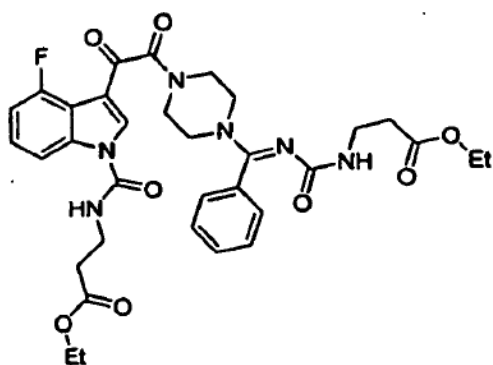
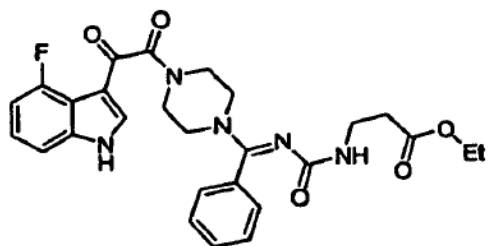
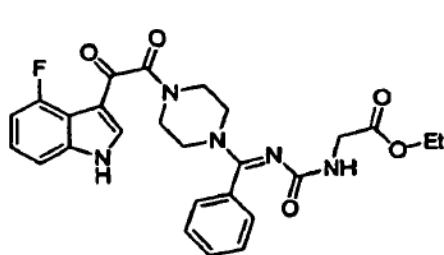
- 15 La presente divulgación se refiere a compuestos de las fórmulas siguientes:

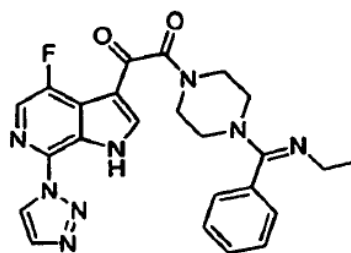
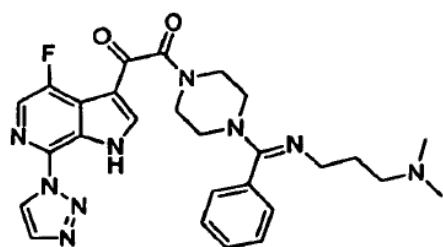
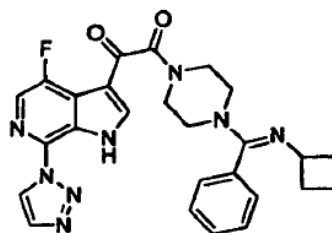
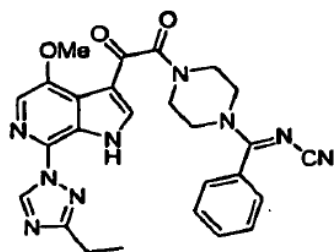
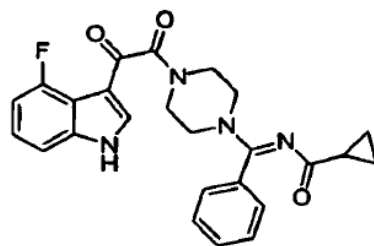
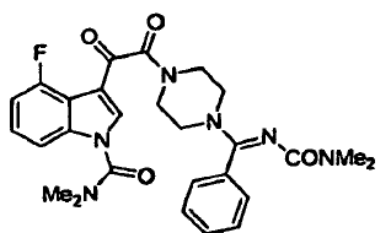
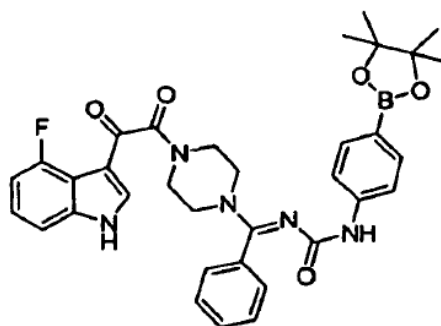
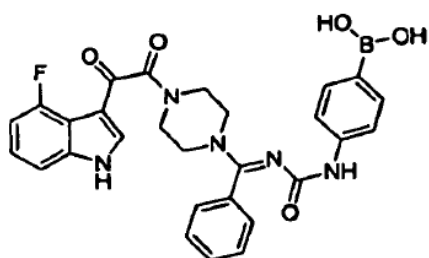
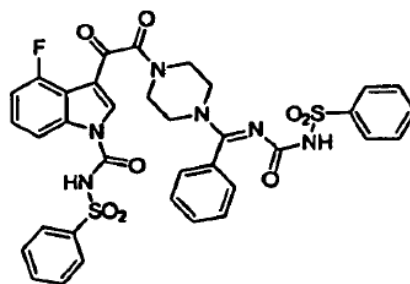
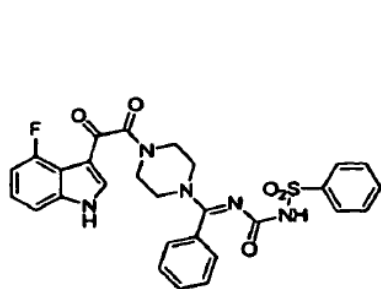


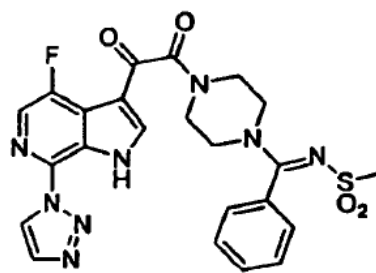
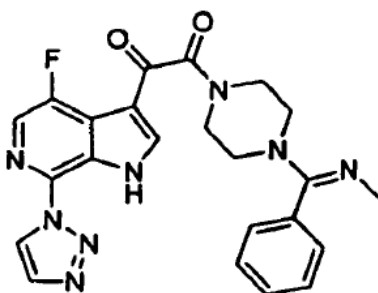
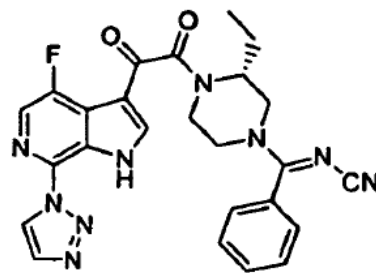
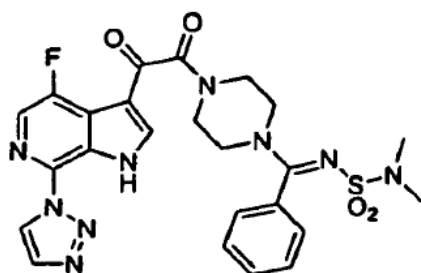
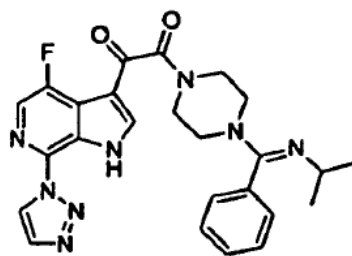
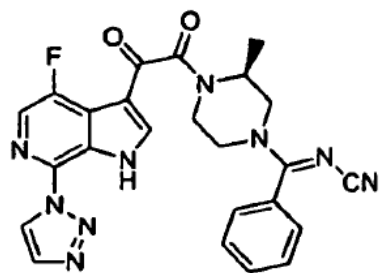
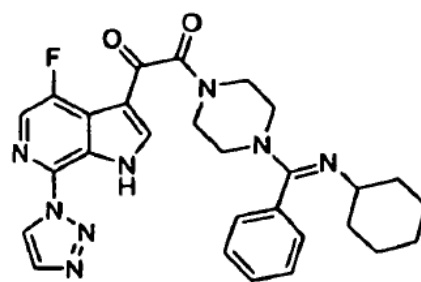
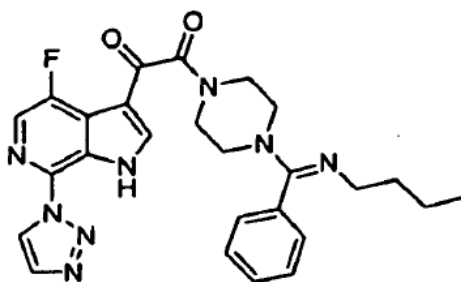
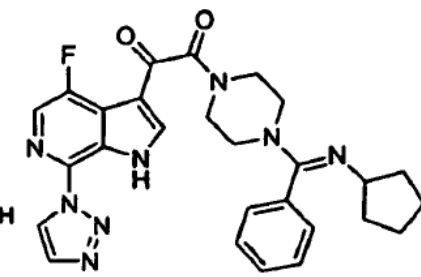
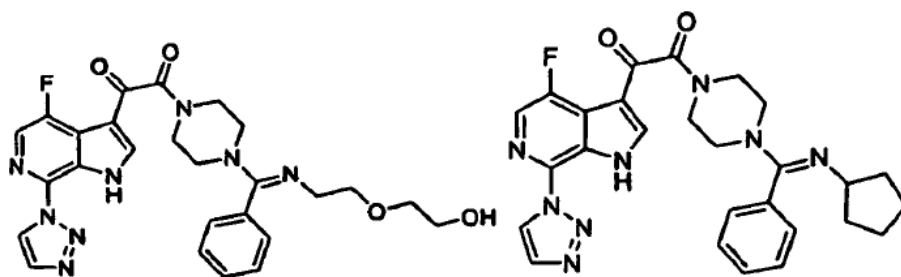


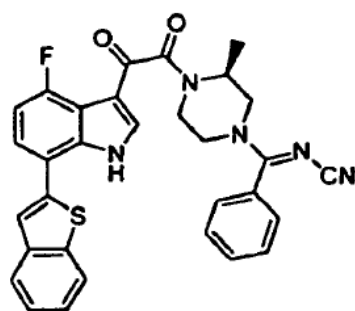
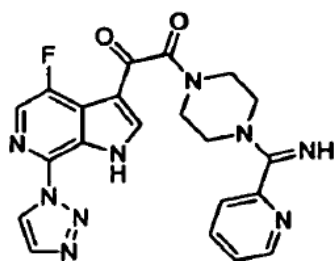
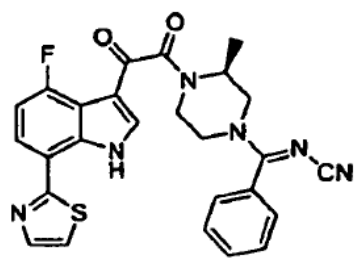
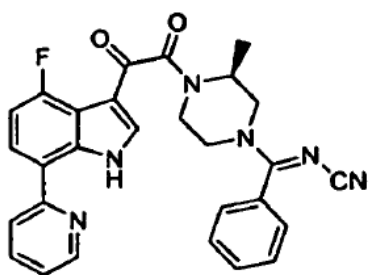
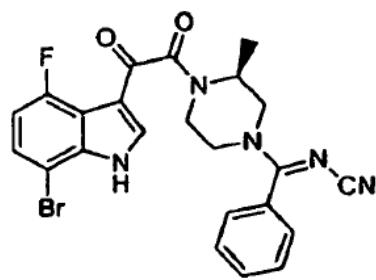
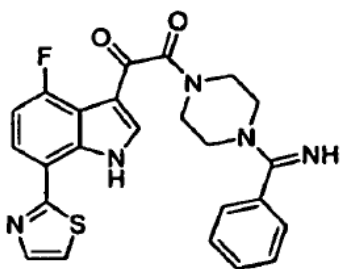
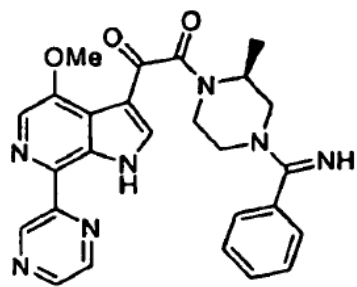
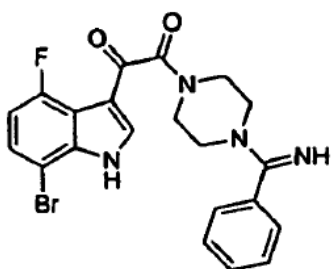
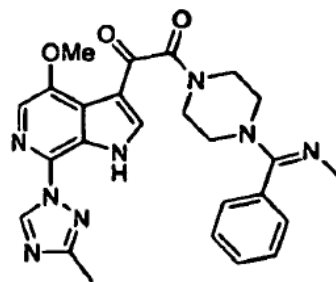
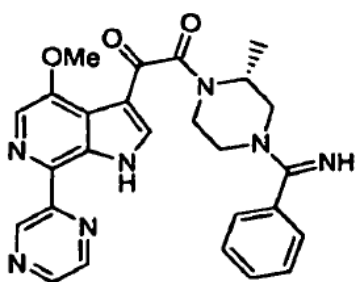


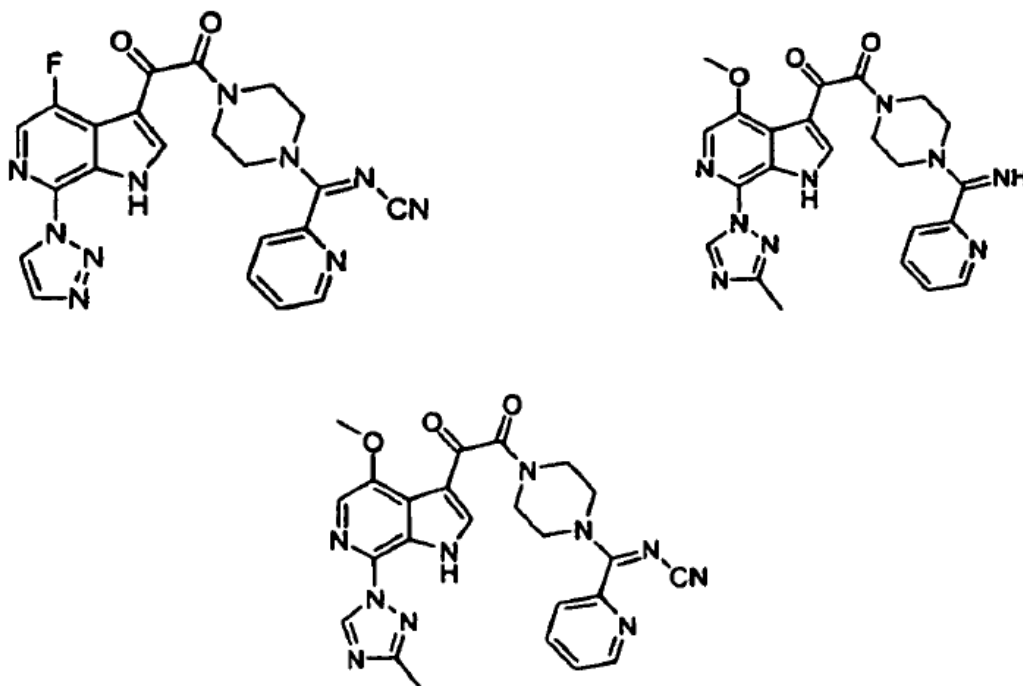












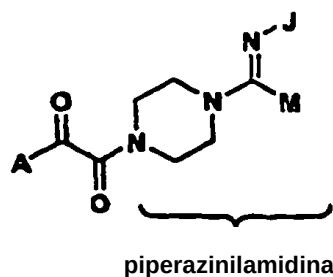
sus formulaciones farmacéuticas y a su uso en pacientes que padecen, o son susceptibles a, un virus tal como el VIH. Los compuestos, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos (p. ej., hidratos) de los mismos son agentes antivirales eficaces, particularmente como inhibidores del VIH.

- 5 Otra realización de la presente divulgación es el uso de los compuestos en un procedimiento para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente cuando dicho virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de la invención y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, los compuestos se pueden administrar en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral para el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador e (d) inhibidores de la entrada del VIH.

- 15 Otra forma de realización de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de la invención y uno o más vehículos, excipientes, diluyentes farmacéuticamente aceptables; y, opcionalmente, en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral para el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador e (d) inhibidores de la entrada del VIH.

Descripción detallada

- 20 Los continuos esfuerzos para buscar compuestos con mejores capacidades anti-VIH han llevado al descubrimiento de que las amidinas de piperazina se pueden sustituir en los restos azaindoloacetilo o indoloacetilo sustituidos para proporcionar compuestos antivirales útiles de la presente divulgación como se representa con la fórmula general que se muestra a continuación.



Los inventores de la presente divulgación han investigado la utilidad de las amidinas de piperidina en combinación con otros grupos que se han usado previamente para sustituir los indoles y azaindoles en previos trabajos con benzamida de piperazina. Se han obtenido compuestos con propiedades antivirales útiles.

5 Dado que los compuestos de la presente divulgación pueden poseer centros asimétricos, la presente divulgación incluye las formas diaestereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I, además de las mezclas de los mismos.

10 En la técnica se sabe que los átomos de nitrógeno en los sistemas heteroarilo pueden estar "participando en un doble enlace en el anillo heteroarilo" y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto dicta si el nitrógeno puede sustituirse tal como conocen bien los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos de los enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras conocidas por ser inestables o que no pueden existir basándose en la literatura.

15 Las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la divulgación. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones se pretende que incluya sales de adición de bases no tóxicas. Sales adecuadas incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitaciones, 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, 20 ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, también se pretende incluir sales de grupos ácidos tales como 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, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (p. ej., alquilaminas 25 sustituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)aminometano, o con bases tales como piperidina o morfolina.

30 En el procedimiento de la presente divulgación, la expresión "cantidad antiviral eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo del procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, es decir, la curación de afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplican a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "tratar, tratando, tratamiento" como se usan en la presente invención y en las reivindicaciones quieren decir prevenir o mejorar enfermedades asociadas con la infección por VIH.

35 La presente divulgación también se refiere a combinaciones de los compuestos con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma eficaz ya sea a periodos de preexposición y/o postexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivirales para el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas, tales como los que se indican en la siguiente tabla.

ANTIVIRALES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
Acyclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, CA)	Infección por VIH, CRS, PGL VIH positivo, SIDA
Interferón Alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
Anticuerpo que neutraliza Interferón aberrante alfa Lábil para pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas a SIDA

BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
CI-1012 Cidofovir	Warner-Lambert Gilead Science	Infección por VIH-1 Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Curdlan sulfato Inmunoglobina de citomegalovirus	AJI Pharma USA MedImmune	Infección por VIH Retinitis por CMV
Citovene Ganciclovir	Syntex	Riesgo para la vista Retinitis por CMV periférica
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de RT)
Dextran Sulfato	Ueno Fine Chem. Japan)	SIDA, CRS, VIH positivo asintomático
ddC Dideoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS
Ddl Dideoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6- Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4 (S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro- 2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de RT)

EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zóster, herpes simple
FTC	Emory University	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, CRS
Interferón Beta Humano Recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa-n3	Interferón Sciences	CRS, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS, 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 a VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV

ES 2 375 640 T3

Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boeheringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del 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	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, CRS
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS
Dideshidrodesoxi-timidina		
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	HSV genital e infecciones por CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, SLA, CRS

VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, CRS
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabine)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Abacavir succinato (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa
Fuzeon® (o T-20)	Roche /Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir calcio)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa viral
Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (combinación de tres fármacos)
PA-457	Panacos	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de maduración, en desarrollo)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)

GSK 873140 ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
BMS-707035	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de integrasa viral)
Inhibidor de integrasa MK-0518	Merck	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de integrasa viral en desarrollo
Truvada®	Gilead	Combinación de sal de Tenofovir disoproxil fumarato (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de integrasa viral en desarrollo
Combinación de triple fármaco	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal de Tenofovir disoproxil fumarato (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina) y Sustiva® (Efavirenz)

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea fusión del VIH con células CD4+
Interferón Gamma	Genentech	CRS, 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, combinación con AZT
Inmunostimulante de Partícula central del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleuquina-2	Cetus	SIDA en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, CRS, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2 (aldesleuquina)	Chiron	SIDA, aumento en 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, CRS, LGP
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
Inmunotiol Dietil Ditio Carbamato	Merieux Institute	SIDA, CRS
Interferón Alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS

MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos	Amgen	SIDA en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4 Humano Soluble Recombinante rCD4	Genentech	SIDA, CRS
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, CRS
CD4 Humano Soluble Recombinante	Biogen	SIDA, CRS
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, CRS, en combinación con AZT
T4 soluble SK y F106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	CRS, en combinación con Interferón gamma
<i>ANTI-INFECCIOSOS</i>		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis por criptococos, candidiasis
Pastilla de Nistatina	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Onidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Pentamidina Isetionato (IM y IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP

Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexima	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Pentamidin Isetionato para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Cristosporidial
Intraconazol-R51211 I	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis por criptococos
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina Humana Recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada con terapia de AZT
Hormona del crecimiento Humana Recombinante	Serono	Debilitamiento relacionado con SIDA, cachexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilitamiento relacionado con SIDA
Nutrición Intestinal Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionada con SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la divulgación del presente documento pueden usarse en combinación con otra clase de agentes para tratar el SIDA que se llaman inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se analizan en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pág. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pág. 243-246, Oct. 29, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, Nº 5, Mayo 2000, pp. 183-194 e Inhibitors of the entry of HIV into host cells. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Específicamente, los compuestos pueden utilizarse en combinación con otros inhibidores de unión, inhibidores de fusión y antagonistas de receptores de quimiocina orientados al correceptor CCR5 o CXCR4.

Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente divulgación con antivirales para el SIDA, inmunomoduladores, anti-infecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas no se limita a la lista de la tabla anterior sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Son combinaciones preferidas los tratamientos simultáneos o alternativos con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Reyataz® (ingrediente activo Atazanavir). Típicamente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Ésta puede coadministrarse con una dosis baja de Ritonavir (de 50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es Indinavir que es la sal sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanamida y se sintetiza de acuerdo con el documento U.S. 5.413.299. Indinavir se administra generalmente en una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir que se administra en una dosificación de 600 a 1200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleosídicos preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddl y AZT se describe también en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la proliferación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con lo siguiente (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o

ddC; (2) indinavir y cualquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592UR9; (5) zidovudina y lamivudina.

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente divulgación y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración de otro agente o agentes.

Combinaciones preferentes son tratamientos simultáneos o alternativos con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH. Un inhibidor preferente de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida etanolato y se sintetiza de acuerdo con la el documento U.S. 5.413.999. En general, indinavir se administra en una dosis de 300 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir que se administra en una dosificación de 600 a 1200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleosídicos preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddI y AZT se describe también en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la proliferación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con lo siguiente (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592UR9; (5) zidovudina y lamivudina.

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente divulgación y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración de otro agente o agentes.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales conocidas por los expertos en la materia, se usan a lo largo de la descripción de la divulgación y los ejemplos. Algunas de las abreviaturas usadas son como se indica a continuación:

h = hora(s)

ta = temperatura ambiente

mol = mol(es)

mmol = milimol(es)

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

ml = milímetro(s)

TFA = ácido trifluoroacético

DCE = 1,2-dicloroetano

CH₂Cl₂ = diclorometano

TPAP = perrutenato de tetrapropilamonio

THF = tetrahidrofurano

DEPBT = 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

DMAp = 4-dimetilaminopiridina

P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en polímero

EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

DMF = N,N-dimetilformamida

Base de Hunig = N,N-diisopropiletilamina

MCPBA = ácido meta-cloroperbenzoico

azaindol = 1H-pirrol-piridina

4-azaindol = 1H-pirrol[3,2-b]piridina

5-azaindol = 1H-pirrol[3,2-c]piridina

5 6-azaindol = 1H-pirrol[2,3-c]piridina

7-azaindol = 1H-pirrol[2,3-b]piridina

PMB = 4-metoxibencilo

DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

OTf = trifluorometanosulfonoxi

10 NMM = 4-metilmorfolina

PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina

NaHMDS = hexametildisilazida sódica

EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TMS = trimetilsililo

15 DCM = diclorometano

DCE = dicloroetano

MeOH = metanol

THF = tetrahidrofurano

EtOAc = acetato de etilo

20 LDA = diisopropilamida de litio

TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio

DME = dimetoxietano

DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

25 CBZ = benciloxicarbonilo

PCC = clorocromato de piridinio

Química

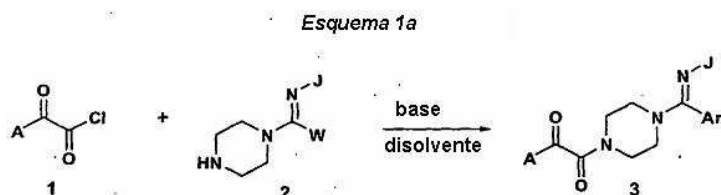
30 La presente divulgación comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen, o son susceptibles a, infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En los siguientes Esquemas se describen procedimientos generales para preparar compuestos de Fórmula I e intermedios útiles para su síntesis.

Preparación de compuestos de Fórmula I

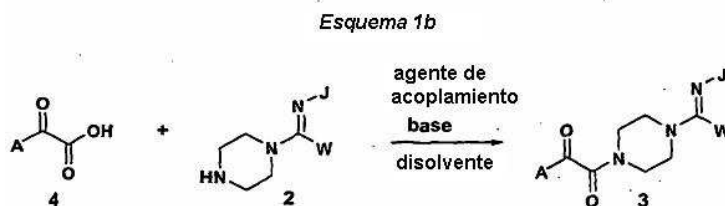
35 Debe apreciarse que en muchos casos las reacciones se indican solo para una posición de un intermedio tal como la posición C-7 del indol o azaindol, por ejemplo. Debe apreciarse que tales reacciones pueden usarse en otras posiciones tales como la posición C-2, C-4, C-5 y C-6 del indol o azaindol, de los distintos intermedios. Las condiciones de reacción y los procedimientos dados en los ejemplos específicos son generalmente aplicables a compuestos con otras sustituciones y otras transformaciones en esta solicitud.

La preparación del molde A-CO-CO-Cl y A-CO-CO-OH se ha descrito con detalle en los documentos WO-00076521, WO-00162255, WO-00204440, WO-02062423, WO-02085301, WO-03068221 y US-2004/0063744.

Se pueden usar condiciones estándar tales como la reacción de amina con haluro de acilo **1** (**Esquema 1a**) y ácido carboxílico **4** (**Esquema 1b**) para convertir la centona en los productos amida deseados. Algunas referencias generales de estas metodologías y directrices para su uso están contenidas en "Comprehensive Organic Transformation" por Richard C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1989, 972 (Ácidos carboxílicos a amidas), 979 (Haluros ácidos a amidas).



El **Esquema 1a** representa un procedimiento general para formar una amida a partir de la amidina de piperazina **2** y el cloruro de acilo **1**. Una base apropiada (de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso) seleccionada entre hidruro sódico, carbonato potásico, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o di-isopropil etil amina se añadió a una solución de amidina de piperazina y cloruro de acilo en un disolvente apropiado seleccionado entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, acetona, N,N-dimetilformamida o piridina a la temperatura ambiente. La reacción se realizó a la temperatura ambiente o a la temperatura óptima determinada experimentalmente hasta 150 °C durante un periodo de tiempo (de 30 minutos a 16 horas) para proporcionar la amidina **3**, la estructura de fórmula 1. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) Indian J. Chem., Sect B 1990, 29, 1077; 2) Chem. Sci. 1998, 53, 1216; 3) Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1481; 4) Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 539.

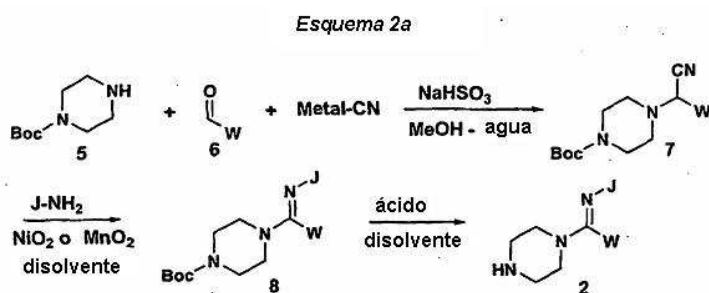


Como alternativa, como se muestra en el **Esquema 1b**, una amidina de piperazina **2** se puede acoplar con un ácido **4** usando reactivos de acoplamiento de formación de enlaces amida o de enlaces peptídicos convencionales. Muchos reactivos para acoplamientos de enlaces amida son conocidos por el químico orgánico experto en la materia y casi todos ellos son aplicables para la realización de productos de amida acoplados. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCI y diisopropiletilamina en cloroformo se ha utilizado con más frecuencia, pero podrían utilizarse DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) J. Chem. Soc. Chem Comm. 1994, 201; (b) J. Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580). Además, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y N,N-diisopropiletilamina, comúnmente conocidas como bases de Hunig, representan otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida y proporcionar compuestos de Fórmula I. DEPBT se adquiere de Adrich o se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Lett., 1999, 1, 91. Típicamente, se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero podrían usarse otros disolventes apróticos.

Las amidinas de piperazina usadas en el **Esquema 1a** y el **Esquema 1b** se pueden preparar de acuerdo con

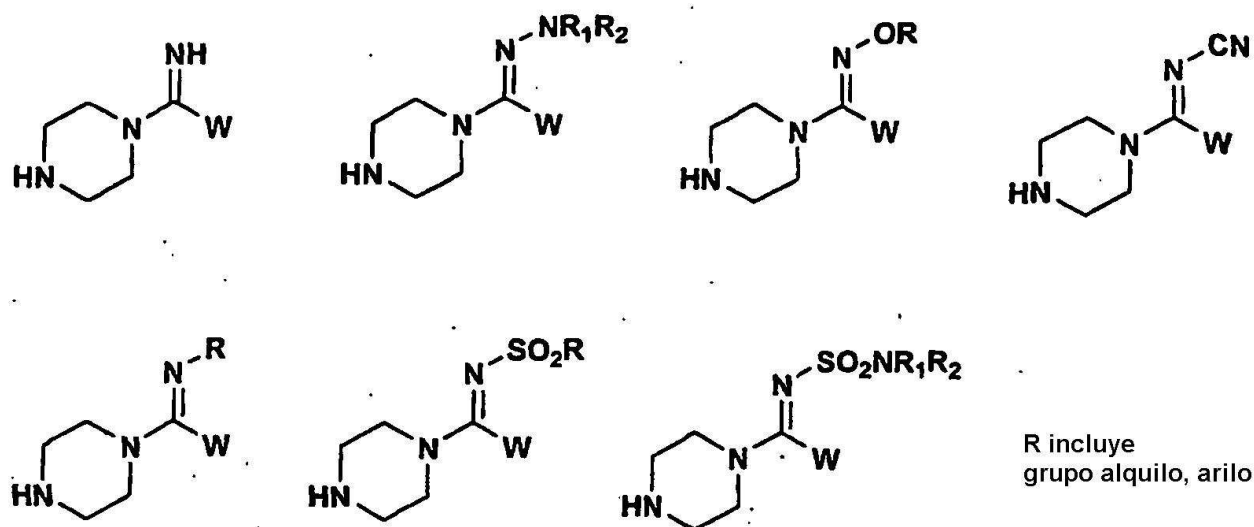
procedimientos que se describen en los **Esquemas 2b-2d**.

5

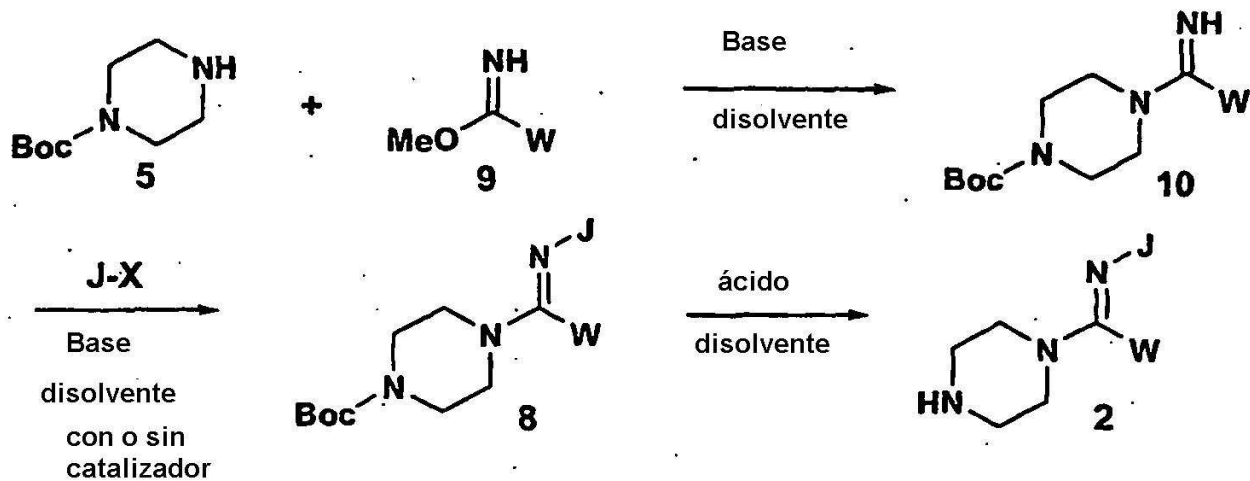


El **Esquema 2a** presenta una ruta general para la preparación de amidinas de piperazina **2**, usando como ejemplo en este caso N-Boc-piperazina **5** como material de partida. En un disolvente mixto de agua y alcohol, tal como metanol y etanol, a una temperatura entre -78°C and 50°C , prefiriéndose la temperatura ambiente, en ausencia de NaCN o KCN y NaHSO_3 , la N-Boc piperazina **5** puede reaccionar con un aldehído **6** para ofrecer 2-(piperazin-1il)acetonitrilo **7** sustituido. El intermedio **7** se puede oxidar mediante $\text{NiO}_2\text{-H}_2\text{O}$ o MnO_2 en presencia de una amplia gama de agentes que contienen NH_2 , incluidos NH_3 , alquilamina, arilamina, heteroarilamina, hidrazina N,N-disustituida, hidroxilamina O-sustituida, cianoamina, sulfonamida y sulfamida, para producir N-Boc amidinas de piperazina (Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4919). El disolvente de la reacción podría ser THF, DME, dioxano, DMF, EtOH, MeOH y agua sola, o una mezcla de dos o tres de estos disolventes y temperaturas variarían desde ambiente a reflujo, siendo la temperatura ambiente la temperatura inicial evaluada. Una desprotección bien establecida del grupo Boc en solución ácida podría proporcionar la amidina de piperazina **2**. TFA y HCl son los ácidos típicos usados en esta desprotección, aunque los disolventes usados más comúnmente son éter y diclorometano o el propio TFA, pero podrían usarse otros agentes ácidos y disolventes. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen 1) Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 2777; 2) Zh. Org. Khim. 1996, 32, 1010; 3) J. Fluorine Chem. 1996, 76, 177; 4) Synth. Commun. 1996, 26, 3549; 5) J. Heterocycl. Chem. 1994, 31, 841; 6) J. Org. Chem. 1964, 29, 794. La amidina de piperazina **2** mostrada en la **Figura 2a** podría prepararse mediante el **Esquema 2a**.

Figura 2a



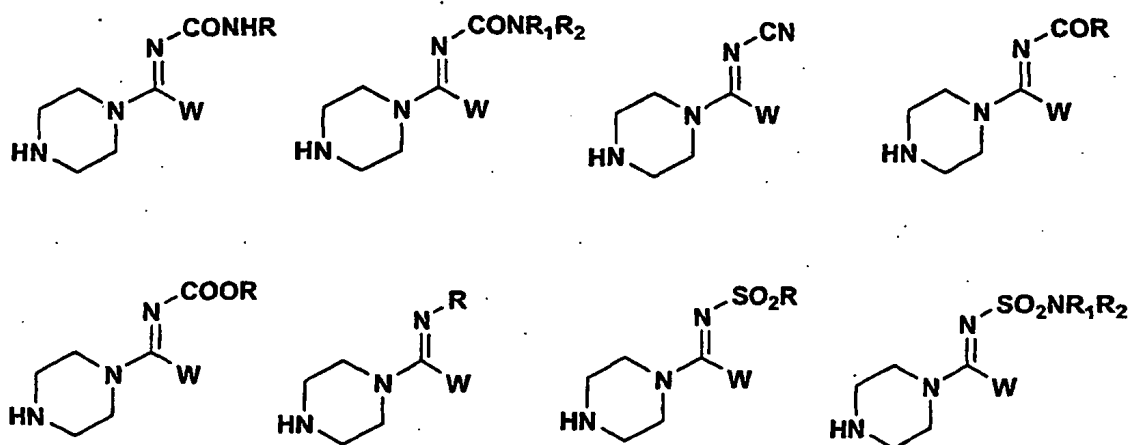
Esquema 2b



El **esquema 2b** representa otra vía general que se puede utilizar para de amidina de piperazina **2**, usando como ejemplo en este caso N-Boc-piperazina **5** como material de partida también. En un disolvente aprótico (p. ej., THF, DMF, DMSO, benceno) o prótico (p.ej., MeOH, EtOH, PrOH, BuOH), a temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 150°C, en ausencia o presencia de una base tal como NaH, piridina, Et₃N, di-Pr₂NEt, Na₂CO₃, K₂CO₃, la N-Boc piperazina **5**podría reaccionar con arilimidato de metilo **9** para dar N-Boc aril piperazina amidina **10**. El arilimidato de metilo disponible comercialmente incluye bencimidato de metilo HCl de Aldrich Company y picolinimidato de metilo de Research Organics Company. El nitrógeno de la amidina primaria del intermedio **10** podría transformarse en una amplia gama de funcionalidades reaccionando con diferentes electrófilos en presencia o ausencia de un catalizado a temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 150°C. Los disolventes preferidos serían disolventes apróticos, tales como THF, dioxano, DME, DMF y DMSO. Las bases se pueden

- 5 seleccionar de NaH, KH, piridina, Et₃N, di-Pr₂NEt, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHMDS, LiHMDS, KHMDS, BuLi y LDA. Los electrófilos que pueden usarse en esta secuencia podrían incluir isocianato, tioisocianato, haluro de ciano, cloroformiato, bromoformiato, haluro de acilo, haluro de carbamilo, haluro de sulfonilo, haluro de sulfamoilo, haluro de alquilo o sulfonilato de alquilo y haluro de arilo. Como catalizadores se podrían usar agentes e Pd, Ni o Pt. La desprotección precedente de la amina mediante eliminación del grupo Boc en condiciones ácidas proporcionaría amidina de piperazina **2**. TFA y HCl son los ácidos típicos usados, aunque los disolventes usados más comúnmente son éter y diclorometano o el propio TFA, pero podrían usarse otros agentes ácidos y disolventes. Algunas referencias seleccionadas con dichas reacciones se citaron anteriormente en la sección de discusión del **Esquema 2a**.

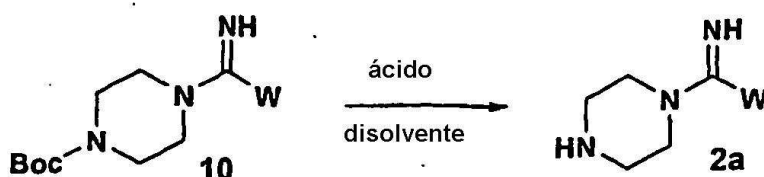
Figura 2b



R incluye
grupo alquilo, arilo

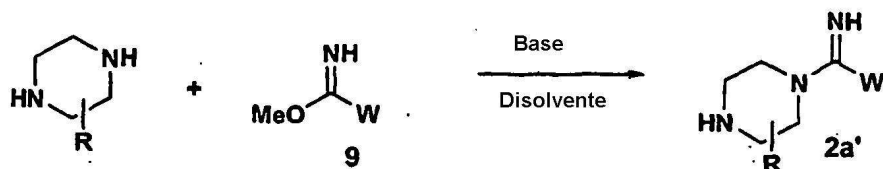
5

Esquema 2c



El grupo Boc del intermedio **10** se puede retirar como se ha descrito antes en el **Esquema 2a** para proporcionar la amidina de piperazina **2a**. TFA y HCl son los disolventes típicos, aunque los disolventes usados más comúnmente son éter y diclorometano, pero podrían usarse otros agentes ácidos y disolventes.

Esquema 2d

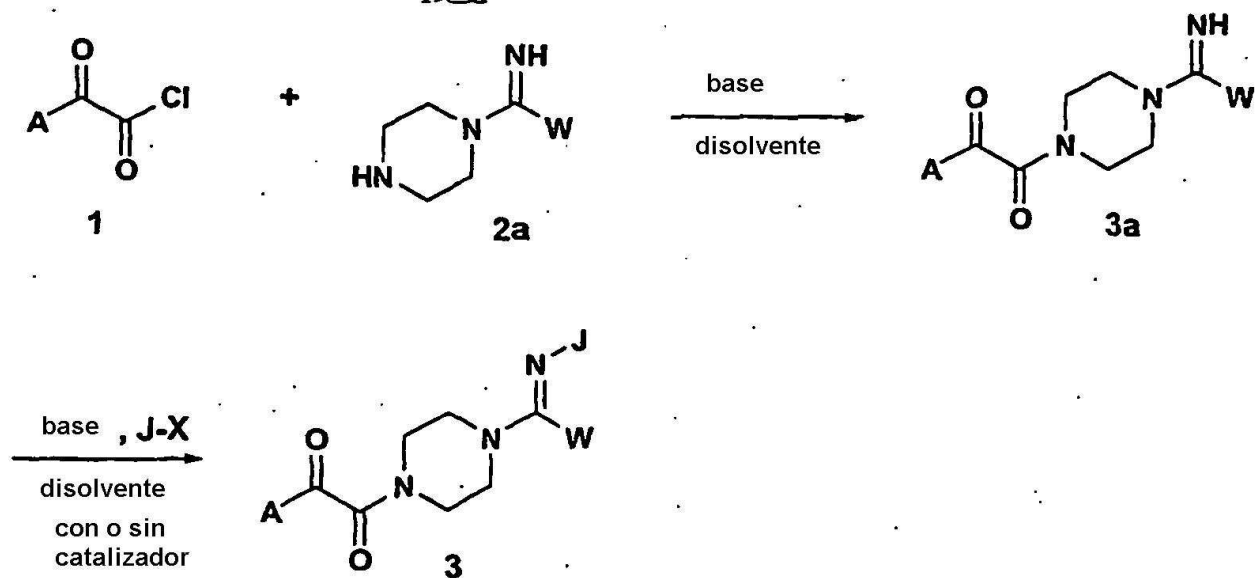


10

Como se muestra en el **Esquema 2d**, las piperazinas también pueden reaccionar con el imidato **9** directamente para proporcionar las amidinas de piperazina **2a'**. Los disolventes para comenzar pueden ser apróticos (p. ej., THF, dioxano, DME, DMF, DMSO, benceno) o prótico (p. ej., MeOH, EtOH, PrOH, BuOH). Es posible que no se necesiten bases para la reacción. Cuando se requiere una base, se pueden seleccionar de NaH, piridina, Et₃N, di-Pr₂NEt, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOMe, NaOEt, Na-O-tBu, y K-O-tBu. La temperatura de la reacción se puede seleccionar de la temperatura ambiente hasta 150 °C.

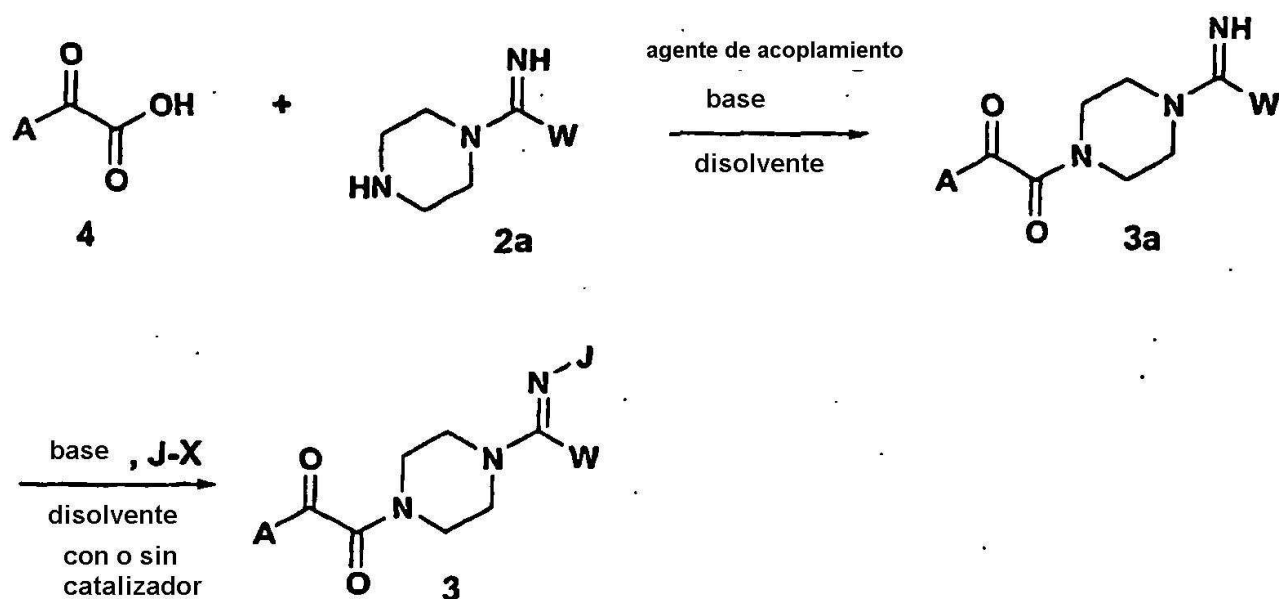
15

Esquema 3a



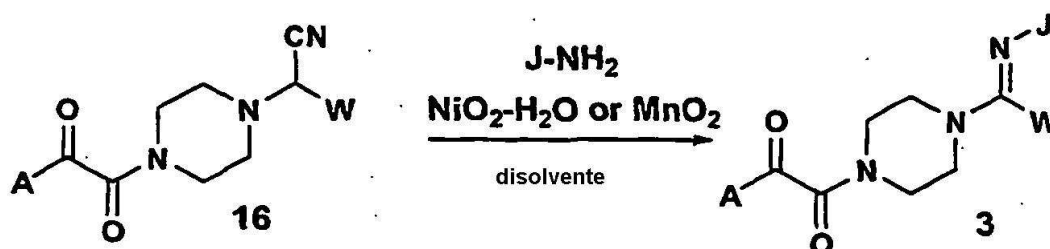
El **Esquema 3a** representa un proceso general para construir el compuesto de Fórmula I a partir de cloruro de cetoacilo **1** y piperazina metanimina de arilo **2a**. Una base adecuada (en una cantidad de catalítica a exceso) seleccionada de hidruro sódico, carbonato potásico, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o diisopropiletilamina se podría añadir a una solución de piperazina metanimina de arilo **2a** y cloruro de cetoacilo **1** en un disolvente adecuado seleccionado de diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, acetona, N,N-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. La reacción se podría realizar a temperatura ambiente o hasta 150 °C en un periodo de tiempo (30 minutos a 16 horas), para dar los compuestos de estructura **3a**. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) Indian J. Chem., Sect B 1990, 29, 1077; 2) Chem. Sci. 1998, 53, 1216; 3) Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1481; 4) Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 539). El nitrógeno de la amidina primaria del intermedio **3a** podría funcionalizarse para proporcionar compuestos de Fórmula I mediante reacción con un electrófilo en presencia o ausencia de un catalizador a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 150°C, siendo la temperatura ambiente la temperatura inicial probada. Los disolventes preferidos serían disolventes apróticos, tales como THF, dioxano, DME, DMF y DMSO. Las bases se pueden seleccionar de NaH, KH, piridina, Et₃N, di-Pr₂NEt, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHMDS, LiHMDS, KHMDS, BuLi y LDA. El electrófilo podría ser isocianato, tioisocianato, haluro de ciano, cloroformiato, bromoformiato, haluro de acilo, haluro de carbamilo, haluro de sulfonilo, haluro de sulfamoilo, haluro de alquilo o sulfonilato de alquilo y haluro de arilo. Como catalizadores se podrían usar agentes de Pd, Ni o Pt, en caso necesario. Algunas referencias seleccionadas que implican la funcionalización del nitrógeno de la imina incluyen 1) Tetrahedron 1969, 25, 5437; 2) Khim-Farm. Zh. 1996, 30, 29; 3) Heterocycles 1998, 48, 249; 4) Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6367; 5) J. Fluorine Chem. 1996, 77, 175; 6) Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6101; 7) Heterocycles 1993, 36, 2059; 8) J. Org. Chem. 1993, 58, 7406; 9) Zh. Obshch. Khim. 1992, 62, 1592; 10) Arch. Pharm. 1992, 325, 273; 11) Zh. Org. Khim. 1991, 27, 117; 12) Synthesis 1988, 122; 13) Synthesis 1988, 412; 14) Chem. Ber. 1986, 119, 2444; 15) J Chem. Eng. Data. 1968, 13, 142; 15) Gazz. Chim. Ital. 1961, 91, 216.

Esquema 3b



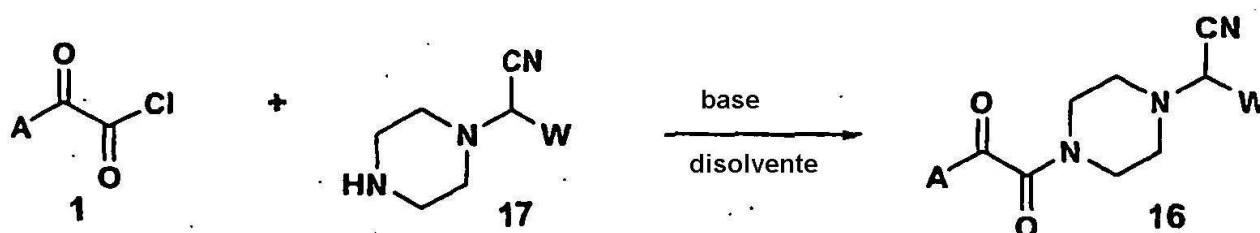
Como alternativa, como se muestra en el **Esquema 3b**, la arilpiperazina metanimina **2a** se podía acoplar con un ácido ceto **4** usando un reactivo de acoplamiento para formación de un enlace amida o un enlace peptídico estándar. Muchos reactivos para acoplamientos de enlaces amida son conocidos por un químico orgánico experto en la materia y casi todos ellos son aplicables para la realización de productos de amida acoplados. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCI y diisopropil etil amina en cloroformo se ha utilizado con más frecuencia, pero podrían utilizarse DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) J. Chem.Soc. Chem Comm. 1994, 201; (b) J. Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580). Además, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y N,N-diisopropiletilamina, comúnmente conocidas como bases de Hunig, representan otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida y proporcionar el compuesto 3a. DEPBT se adquiere de Adrich o se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Lett., 1999, 1, 91. Típicamente, se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero podrían usarse otros disolventes apróticos. El nitrógeno de la amidina primaria del intermedio 3a podría funcionalizarse para proporcionar compuestos de Formula I mediante reacción con un electrófilo en presencia o ausencia de un catalizador a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 150°C. Los disolventes preferidos serían disolventes apróticos, tales como THF, dioxano, DME, DMF y DM. La base se pueden seleccionar de NaH, KH, piridina, Et₃N, di-Pr₂NEt, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHMDS, LiHMDS, KHMDS, BuLi y LDA. El electrófilo podría ser isocianato, tioisocianato, haluro de ciano, cloroformiato, bromoformiato, haluro de acilo, haluro de carbamilo, haluro de sulfonilo, haluro de sulfamoilo, haluro de alquilo o sulfonilato de alquilo y haluro de arilo. Como catalizadores se podrían usar agentes e Pd, Ni o Pt, en caso necesario. Algunas referencias seleccionadas que implican la funcionalización del nitrógeno de la imina incluyen 1) Tetrahedron 1969, 25, 5437; 2) Khim-Farm. Zh. 1996, 30, 29; 3) Heterocycles 1998, 48, 249; 4) Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6367; 5) J. Fluorine Chem. 1996, 77, 175; 6) Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6101; 7) Heterocycles 1993, 36, 2059; 8) J. Org. Chem. 1993, 58, 7406; 9) Zh. Obshch. Khim. 1992, 62, 1592; 10) Arch. Pharm. 1992, 325, 273; 11) Zh. Org. Khim. 1991, 27, 117; 12) Synthesis 1988, 122; 13) Synthesis 1988, 412; 14) Chem. Ber. 1986, 119, 2444; 15) J Chem. Eng. Data. 1968, 13, 142; 15) Gazz. Chim. Ital. 1961, 91, 216.

Esquema 4



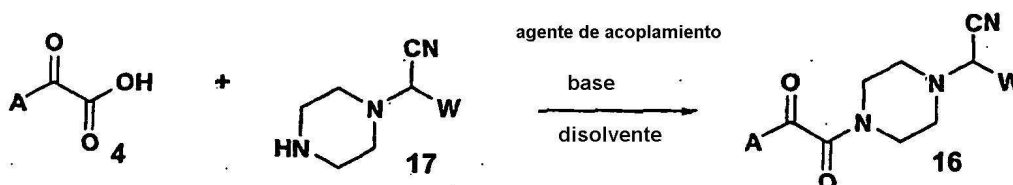
Los compuestos de Fórmula I también se pueden sintetizar a partir de un intermedio **16** de acetonitrilo de piperazina mediante oxidación usando $\text{NiO}_2\text{-H}_2\text{O}$ o MnO_2 en presencia de un agente que contiene NH_2 , incluidos NH_3 , alquilamina, arilamina, heteroarilamina, hidrazina N,N-disustituida, hidroxilamina O-sustituida, cianoamina, sulfonamida o sulfamida, (**Esquema 4**, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4919). Se puede añadir una cantidad en exceso de $\text{NiO}_2\text{-H}_2\text{O}$ or MnO_2 en una solución del compuesto **16** y el agente que contiene NH_2 en disolvente, para dar el compuesto 3. Como disolvente se puede usar THF, DME, dioxano, DMF, EtOH, MeOH y agua, solos o sus mezclas.

Esquema 5



El intermedio **16** de arilpiperazina acetonitrilo se podía preparar mediante la reacción de un haluro de 2-cetoacilo, tal como el compuesto 1, y acetonitrilo d epiperazina **17**, como se muestra en el **Esquema 5**. Una base adecuada (en una cantidad de catalítica a exceso) seleccionada de hidruro sódico, carbonato potásico, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o diisopropiletilamina se podría añadir a una solución de arilpiperazina acetonitrilo **2a** y cloruro de 2-cetoacilo **1** en un disolvente adecuado seleccionado de diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, acetona, N,N-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. La reacción se realizó a la temperatura ambiente o a una temperatura adecuada hasta 150°C durante un periodo de tiempo (de 30 minutos a 16 horas) para dar la estructura **16**. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) Indian J. Chem., Sect B 1990, 29, 1077; 2) Chem. Sci. 1998, 53, 1216; 3) Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1481; 4) Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 539).

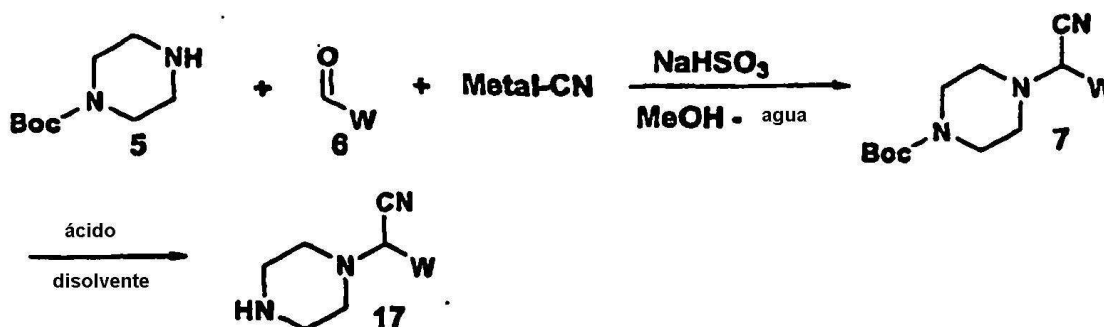
Esquema 6



Como se muestra en el **Esquema 6**, una arilpiperazina acetonitrilo **17** se podía acoplar con un ácido 2-ceto **4** usando reactivos de acoplamiento para formación de un enlace amida o un enlace peptídico estándar. Muchos reactivos para acoplamientos de enlaces amida son conocidos por un químico orgánico experto en la materia y casi todos ellos son aplicables para la realización de productos de amida acoplados. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahydrofurano o BOPCI y diisopropil etil amina en cloroformo se ha utilizado con más frecuencia, pero podrían utilizarse DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) J. Chem. Soc. Chem Comm. 1994, 201; (b) J. Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580). Además, DEPBT (3-(dietoxifosforilo)- 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y N,N-diisopropiletilamina,

comúnmente conocidas como bases de Hunig, representan otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida y proporcionar el compuesto 16. DEPBT se adquiere de Adrich o se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Lett., 1999, 1, 91. Típicamente, se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero podrían usarse otros disolventes apróticos.

Esquema 7



El arilpiperazina acetonitrilo 17 se pudo preparar mediante una reacción de Strecker con N-Boc piperazina, un aldehído de arilo y un agente de cianuro, seguido de la eliminación del grupo Boc del átomo de N en condiciones ácidas como se ha descrito anteriormente. En la reacción de Strecker, el agente de cianuro se puede seleccionar de TMS-CN, NaCN, KCN, A(CN)₃, Zn(CN)₂, CuCN, o HCN (gas o solución). El disolvente puede ser aprótico (p. ej., THF, DMF, DMSO, benceno) o prótico (p. ej., MeOH, EtOH, PrOH, BuOH, agua). Normalmente se prefiere un disolvente prótico o un co-disolvente con un componente prótico. Algunas referencias seleccionadas para las reacciones de Strecker incluyen a) Aust. J. Chem. 1997, 50, 747; b) Tetrahedron 1997, 53, 8941; c) Can. J. Chem. 1996, 74, 88; d) J. Org. Chem. 1995, 60, 588; e) Synthesis 1995, 659; f) Chem. Ber. 1994, 127, 1761.

Las condiciones de reacción y los procedimientos indicados en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables a compuestos con otra sustitución o a otras transformaciones en esta solicitud.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I que se han descrito en general anteriormente. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la materia.

Química

Procedimientos Típicos y Caracterización de los Ejemplos Seleccionados:

A menos que se indique otra cosa, los disolventes y reactivos se usaron directamente tal como se obtuvieron de las fuentes comerciales en las que se obtuvieron, y las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre Gel de Sílice 60 (tamaño de partículas de 0,040-0,063; suministro de EM Science). Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se indique). Los desplazamientos químicos se indicaron en ppm en la escala con respecto a δTMS = 0. Las siguientes referencias externas se usaron para los protones residuales en los siguientes disolventes: CDCl₃ (H 7,26), CD₃OD (δ_H 3,30) y DMSO-d₆ (δ_H 2,50). Se emplearon acrónimos convencionales para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho), ap. (aparente). La constante de acoplamiento (J) está en Hertzios.

Todos los datos de Cromatografía Líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis con datos de Espectrometría de Masas (EM) determinados usando una Micromass Platform para LC en modo de electronebulización.

Procedimientos de CL/EM (es decir, identificación de compuestos)

Columna A: columna Xterra MS C18 5μm 4,6x30mm

Columna B: columna Phenomenex 5u C18 4,6x30mm

Columna C: columna Xterra MS C18 4,6x30mm

Columna D: columna Phenomenex 4.6x50mm C18 5μm

Columna E: columna Xterra 4.6x30mm S5

Column F: column Phenomenex-Luna 4.6x50mm S 10

Column G: columna Phenomenex 10u 3.0x50mm

Column H: column Luna 4.6x50mm

Column I: column Phenomenex 4.6x30mm 10u

5 Gradiente: 100%Disolvente A/0%Disolvente B a 0%Disolvente A/100% Disolvente B

Tiempo de gradiente: 2 minutos

Tiempo de retención 1 minuto

Caudal: 5 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

10 Sistema de disolvente I

Disolvente A: 10% MeOH / 90% H₂O / 0,1% ácido trifluoroacético

Disolvente B: 10% H₂O / 90% MeOH / 0,1 % ácido trifluoroacético

Sistema de disolvente II

Disolvente A: 5% MeCN / 95% H₂O / 10mm acetato amónico

15 Disolvente B: 95% MeCN / 5% H₂O / 10mm acetato amónico

Todas las CL-EM de las secciones siguientes, excepto las que se especifica que usan el sistema de disolventes II, se obtuvieron usando el sistema de disolventes I.

Los compuestos purificados por HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) se purificaron usando los siguientes procedimientos en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu LC-10A.

20 Procedimiento de HPLC preparativa (es decir, purificación del compuesto)

Procedimiento de purificación: Gradiente inicial (40% B, 60% A) en rampa hasta el gradiente final (100% B, 0% A) en 20 minutos, retener durante 3 minutos (100% B, 0% A)

Disolvente A: 10% MeOH / 90% H₂O / 0,1% ácido trifluoroacético

Disolvente B: 10% H₂O / 90% MeOH / 0,1% ácido trifluoroacético

25 Columna: Columna YMC C 18 S5 20x100 mm

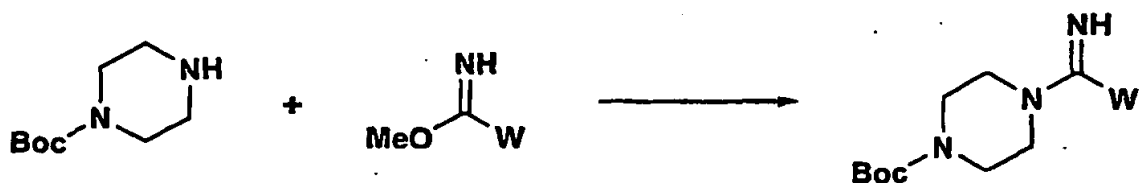
Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimientos Típicos y Caracterización de los Ejemplos Seleccionados

Procedimiento típico para preparar derivados de amida a partir de precursores de amino-indol Procedimientos Generales:

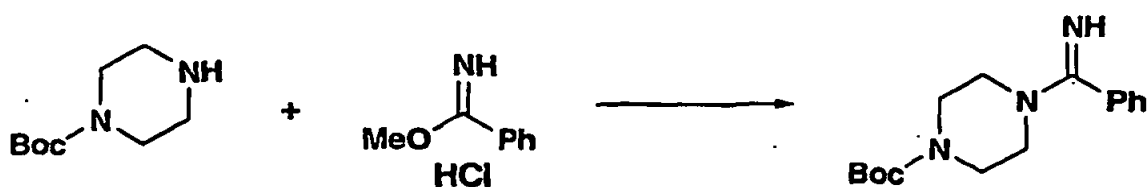
30 *Preparación de intermedios de N-Boci piperazina amidina:*

Procedimiento I



5 A una solución de terc-butil-1-piperazinacarboxilato (1 - 1,5 eq.) e imidato de arilo (1 eq.) en EtOH se añadió una cantidad en exceso Et₃N (5 - 20 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y después se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se repartió entre NaHCO₃ y EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Después, la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta la N-Boc-piperazina amidina, que se usó en las reacciones posteriores sin purificar.

Ejemplo específico: Preparación de 4-(imino(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



10 A una solución de terc-butil-1-piperazinacarboxilato (25 g) e imidato de metilfenilo sal HCl (20 g.) en EtOH (500 ml) se añadió una cantidad en exceso Et₃N (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y después se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se repartió entre NaHCO₃ (200 ml) y EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta 4-(imino(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificar.

Procedimiento II



15 A una solución de N-Boc-piperazina amidina (1 eq.) en THF se añadió un exceso de base (1-20 eq.), tal como Et₃N, iPr₂NEt o NaH, seguida de la adición de electrófilo (de 1 a 10 eq.). La reacción se agitó 17 horas, después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificar o se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice o sistema HPLC preparativa automatizada Shimadzu.

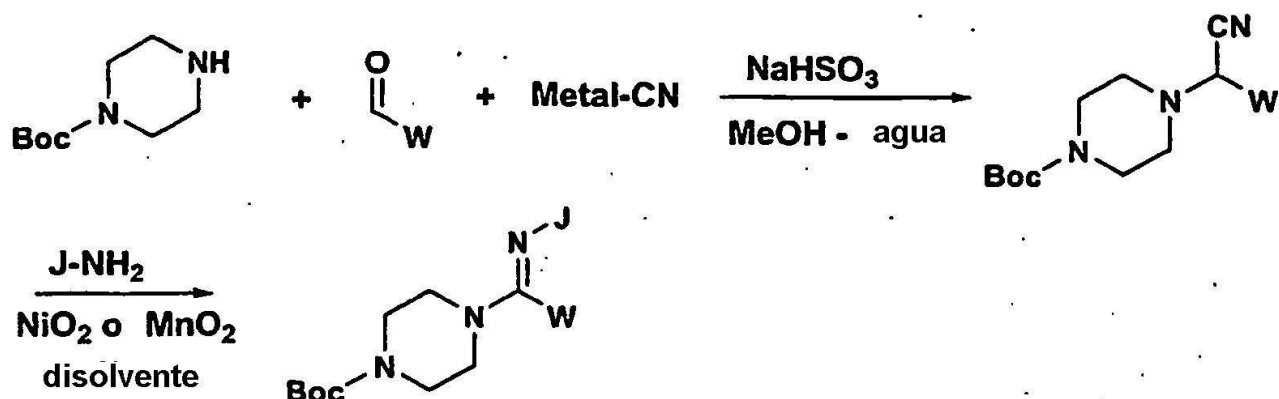
20

Ejemplo específico: Preparación de 4-(cianamido(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



25 A una solución de 4-(imino(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g) en THF (50 ml) se añadió Et₃N (10 ml), seguido de la adición de Br-CN (4 g). La reacción se agitó 17 horas, después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta 4-(cianamino(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificar.

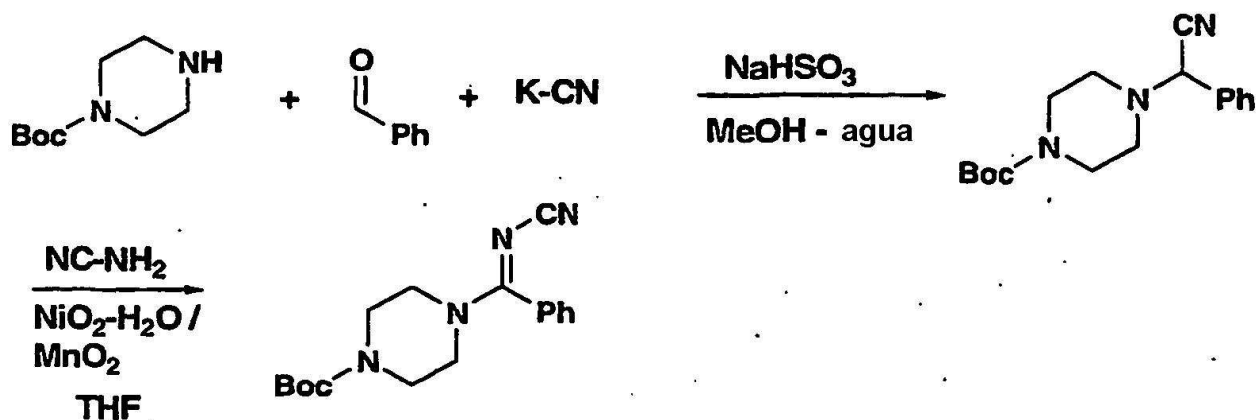
30 *Procedimiento III*



Etapa 1: Una solución de aldehído (1 eq.) en MeOH se añadió a una solución acuosa de NaHSO_3 (1 - 5 eq.), seguido de amina (1-2 eq.) en MeOH acuosa. La mezcla se enfrió antes de añadir cianuro (2 - 10 eq.) en agua. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente se añadió éter etílico. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó en MgSO_4 y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar arilpiperazina acetonitrilo.

Etapa 2: A una solución de arilpiperazina acetonitrilo (1 eq.) y amina (5 - 100 eq.) en THF o DMF se añadió una cantidad en exceso de $\text{NiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ o MnO_2 (5-100 eq.) La mezcla de reacción se agitó durante 1-5 días. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu.

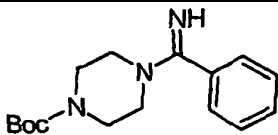
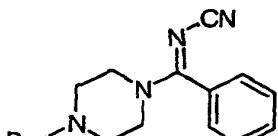
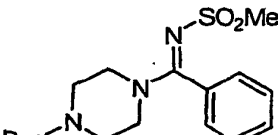
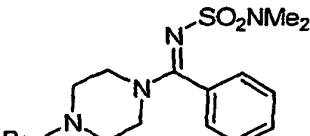
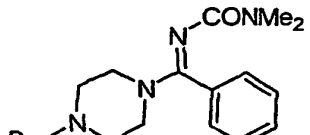
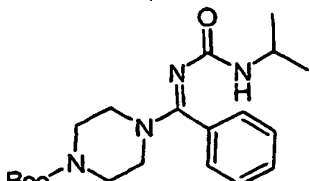
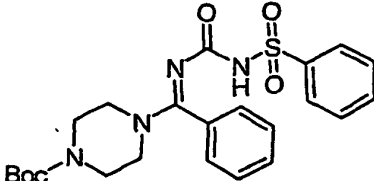
Ejemplo específico: Preparación de 4-(cianamido(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

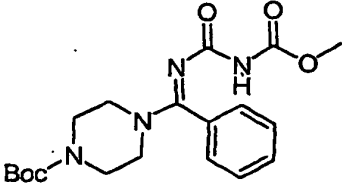
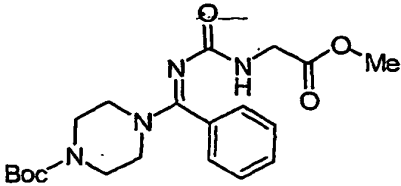
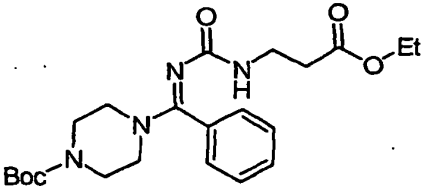
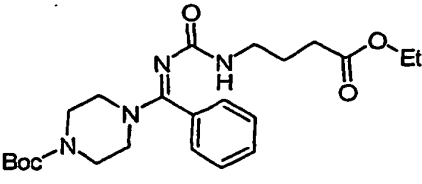
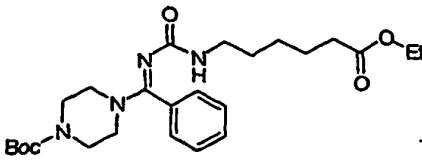
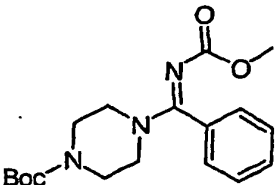


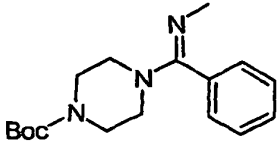
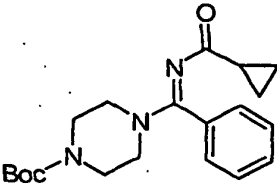
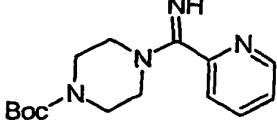
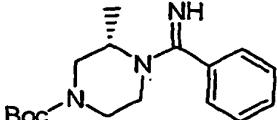
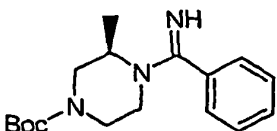
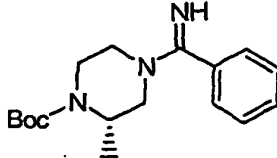
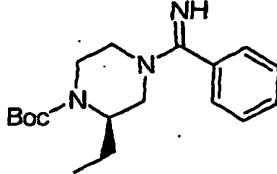
Etapa 1: Una solución de aldehído (570 mg.) en MeOH (10 ml) se añadió a una solución acuosa de NaHSO_3 (645 mg) en agua (10 ml) seguido de amina (1 g) en MeOH (10 ml). La mezcla se enfrió antes de añadir cianuro (700 mg.) en agua. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente se añadió éter etílico (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml), se secó en MgSO_4 y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 4-(ciano(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

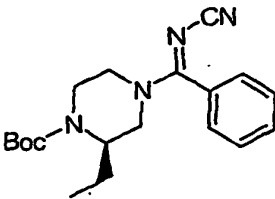
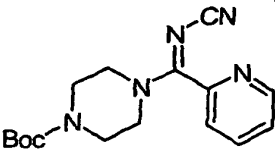
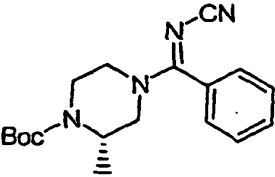
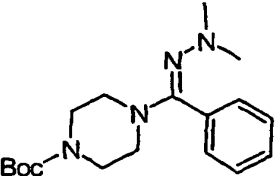
Etapa 2: A una solución de 4-(ciano(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g) y cianamida (7 g) en THF (100 ml) se añadió una cantidad en exceso de $\text{NiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25 g). Tras 24 horas se añadió cianamida adicional (25 g) y MnO_2 (100 g), y la reacción se mantuvo agitando durante 5 días. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar 4-(cianamido(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

Caracterización de los intermedios de N-Boc Piperazina amidina (Tabla A):

Número de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
Boc-01		I	290,19	290,23 Rf = 1,93min (columna E)
Boc-02		II, III	315,18	315,25 Rf = 2,17min (columna E)
Boc-03		II	368,16	368,19 Rf = 2,19min (columna E)
Boc-04		II	397,16	397,22 Rf = 2,32min (columna E)
Boc-05		II	361,22	361,24 Rf = 2,24min (columna E)
Boc-06		II	375,24	375,36 Rf = 2,01mm (columna E)
Boc-07		II	473,19	473,23 Rf = 2,26mm (columna E)

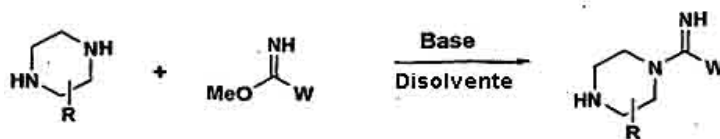
Número de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
Boc-08		II	391,2	391,25 Rf = 2,10min (columna E)
Boc-09		II	405,21	405,27 Rf = 1,93min (columna E)
Boc-10		II	433,25	433,38 Rf = 2,15min (columna E)
Boc-11		II	447,26	447,32 Rf = 2,12min (columna E)
Boc-12		II	475,28	475,36 Rf = 2,21min (columna E)
Boc-13		II	348,19	348,22 Rf = 2,06min (columna E)

Número de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
Boc-14		II	304,2	304,27 Rf = 1,59min (columna E)
Boc-15		II	358,21	358,24 Rf = 1,77min (columna E)
Boc-16		I	291,18	291,28 Rf = 1,62min (columna E)
Boc-17		I	304,2	304,26 Rf = 1,84min (columna E)
Boc-18		I	304,2	304,31 Rf = 1,86min (columna E)
Boc-19		I	304,2	304,26 Rf = 1,84min (columna E)
Boc-20		I	318,22	318,30 Rf = 1,97min (columna E)

Número de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
Boc-21		II	343,21	343,28 Rf = 2,30min (columna E)
Boc-22		II	316,18	316,25 Rf = 1,94min (columna E)
Boc-23		II	329,2	329,27 Rf = 2,23min (columna E)
Boc-24		III	333,23	333,30 Rf = 1,86min (columna E)

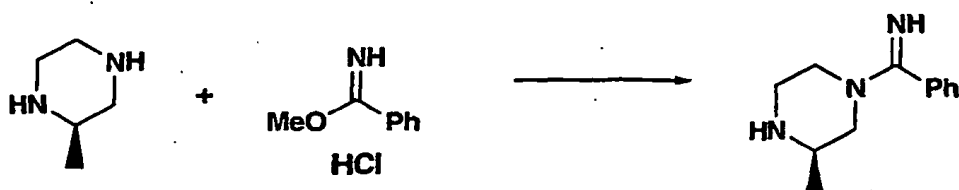
Preparación de intermedios de Piperazina amidina:

Procedimiento 1



5 El derivado de piperazina (1 eq.) e imidato de arilo (1 eq.) en EtOH se agitaron a temperatura ambiente durante 17 horas y después se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificar.

Ejemplo específico: Preparación de bf ®-(3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanimina.



®-Metilpiperazina (2 g) e imidato de metilfenilo sal HCl (3,44 g) en EtOH (20 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 17 horas y después se concentraron al vacío para proporcionar ®-(3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanimina *bruta*, que se usó en las reacciones posteriores sin purificar.

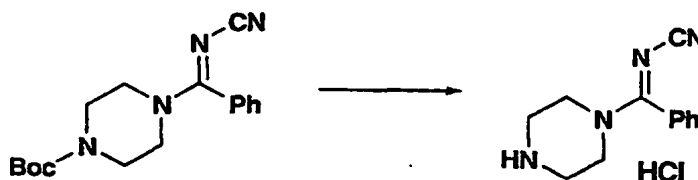
Procedimiento 2

5



El derivado de N-Boc piperazina amidina se disolvió en una solución ácida de TFA o HCl en CH₂Cl₂, en éter, dioxano o alcohol. Después de 0,5 a 17 horas, la solución se concentró al vacío para dar un residuo en sal, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. O la sal precipitó en la solución, que se lavó con CH₂Cl₂, éter, dioxano o alcohol antes de usar.

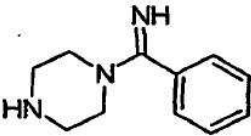
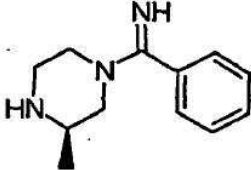
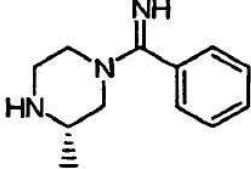
10 *Ejemplo específico: Preparación de (fenil(piperazin-1-il)metilen)cianamida clorhidrato*

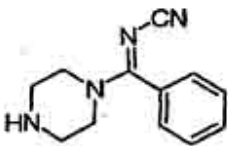
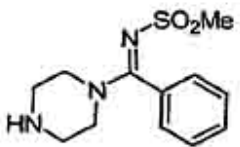
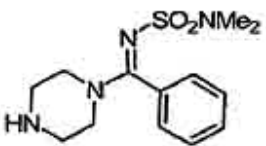
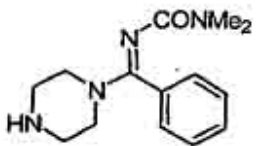
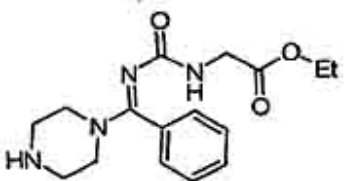
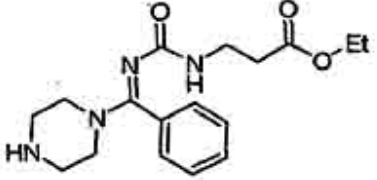


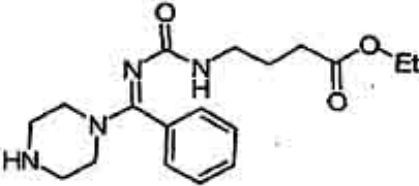
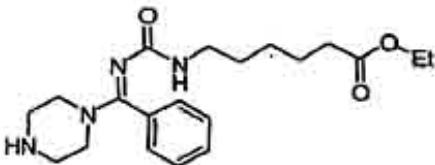
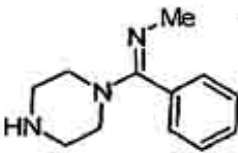
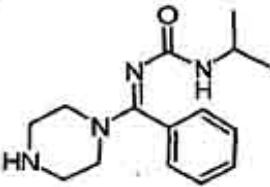
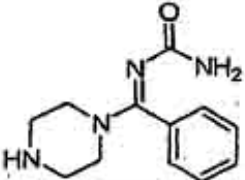
El 4-(cianamido(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g) se disolvió en 16 ml de HCl 2M en dioxano. Tras cuatro horas, la solución se diluyó con dioxano (20 ml) y el sólido, (fenil(piperazin-1-il)metilen)cianamida clorhidrato (1 g) se recogió mediante filtración. Se lavó con éter antes de usar.

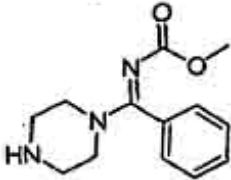
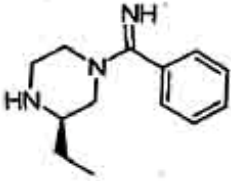
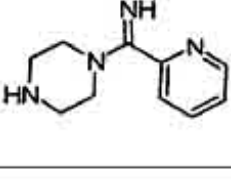
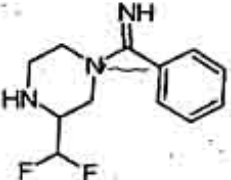
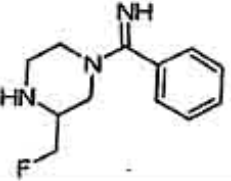
15 Caracterización de los intermedios de Piperazina amidina (Tabla B):

Tabla B

Número de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H)⁺ Calcd.	EM (M+H)⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
FP-01	 <chem>Nc1ccccc1N2CCNCC2</chem>	2	190.13	190.21 Rf = 0.25min (column E)
FP-02	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)C(=N)c2ccccc2</chem>	1	204.15	204.21 Rf = 0.28min (column E)
FP-03	 <chem>C[C@@H]1CCN(C1)C(=N)c2ccccc2</chem>	1, 2	204.15	204.21 Rf = 0.32min (column E)

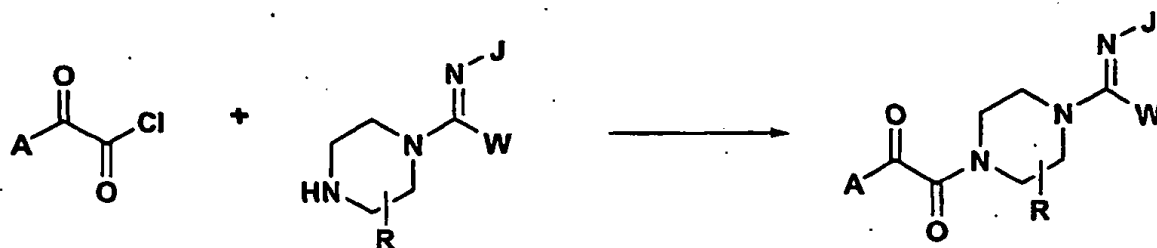
Número de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
FP-04		2	215.13	215.20 Rf = 0.41min (column E)
FP-05		2	268.11	268.19 Rf = 0.36min (column E)
FP-06		2	297.14	297.27 Rf = 0.59min (column E)
FP-07		2	261.17	261.30 Rf = 0.81min (column E)
FP-08		2	319.18	319.25 Rf = 1.14min (column E)
FP-09		2	333.19	333.24 Rf = 1.49min (column E)

Número de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ y tiempo de retención y RMN
FP-10		2	347.01	347.26 Rf = 1.49min (column E)
FP-11		2	375.24	375.29 Rf = 1.77min (column E)
FP-12		2	204.15	204.22 Rf = 0.28min (column E)
FP-13		2	275.19	275.25 Rf = 1.25min (column E)
FP-14		2	233.14	233.22 Rf = 0.32min (column E)

Número de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ y tiempo de retención y RMN
FP-15		2	248.14	248.21 Rf = 0.67min (column E)
FP-16		2	218.17	218.24 Rf = 0.39min (column E)
FP-17		2	191.13	191.22 Rf = 0.21min (column E)
FP-18		1	240.13	240.24 Rf = 0.32min (column E)
FP-19		1	222.14	222.24 Rf = 0.30min (column E)

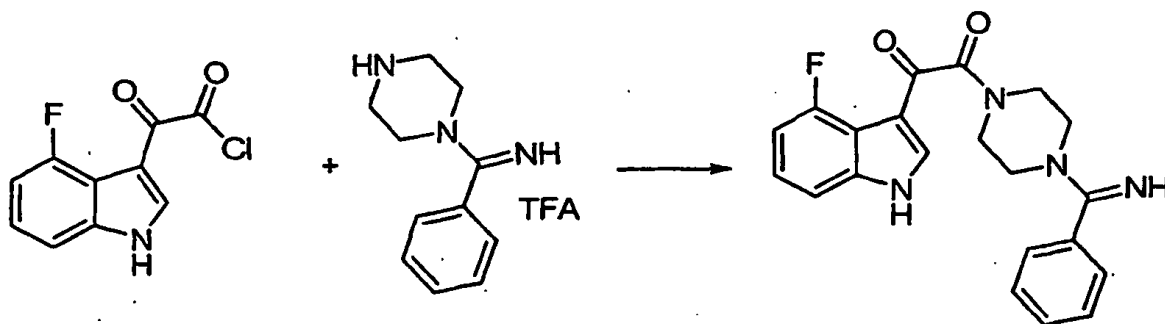
Preparación de los compuestos de fórmula I:

Procedimiento A



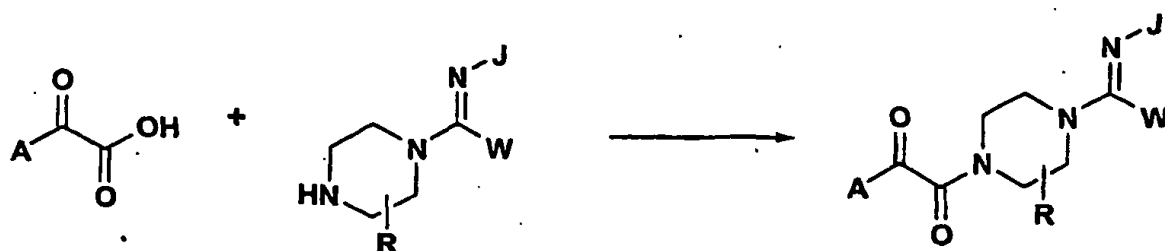
- 5 A una solución de cloruro de 1-cetoacilo (1 eq.) y piperazina (1-5 eq.) en un disolvente aprótico (tal como THF, DMF, dioxano, éter, acetonitrilo) se añadió Et₃N (1 -100 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas antes de inactivar con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto bruto, que se purificó mediante titulación o recristalización o mediante cromatografía en columna en gel de sílice o en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu.

Ejemplo específico: Preparación de 1-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-(4-(imino(fenil)metil)piperazin-1-il)etano-1,2-diona



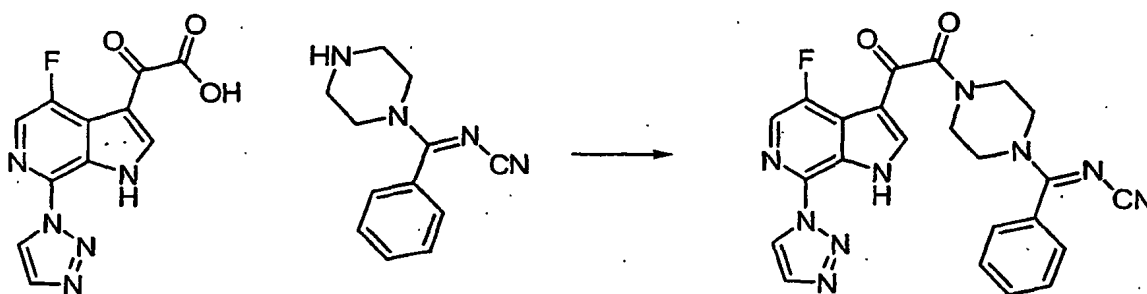
- 10 A una solución de cloruro de 2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (1,56 g) y fenil(piperazin-1-il)metanimina sal TFA (1,98 g) en THF (20 ml) se añadió Et₃N (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas antes de inactivar con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-(4-(imino(fenil)metil)piperazin-1-il)etano-1,2-diona.
- 15

Procedimiento B



- 20 2-cetoácido (1 eq.), piperazina (1- 5 eq.), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (1 - 5 eq.) y base de Hunig (1- 100 eq.) se combinaron en DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El DMF se eliminó mediante evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y 5 - 10% de solución acuosa de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto bruto, que se purificó mediante titulación o recristalización o mediante cromatografía en columna en gel de sílice o en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu.

- 25 Ejemplo específico: Preparación de ((4-(2-(4 fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-2 oxoacetil)piperazin-1-il)(fenil)metil)cianamida



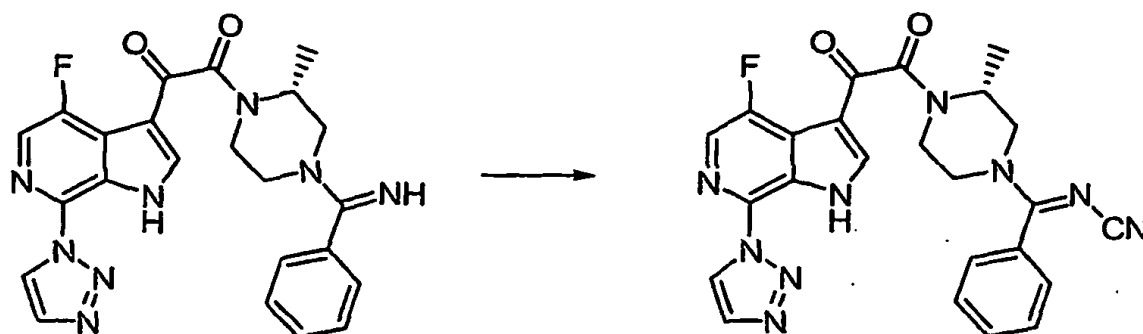
5

Procedimiento C



10

15



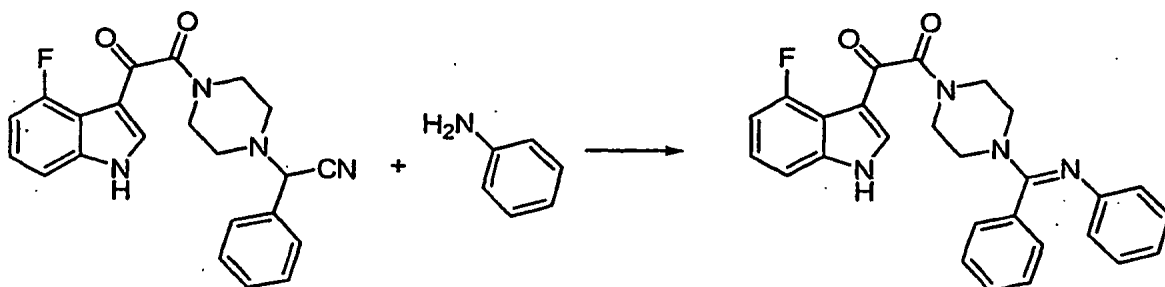
20

25



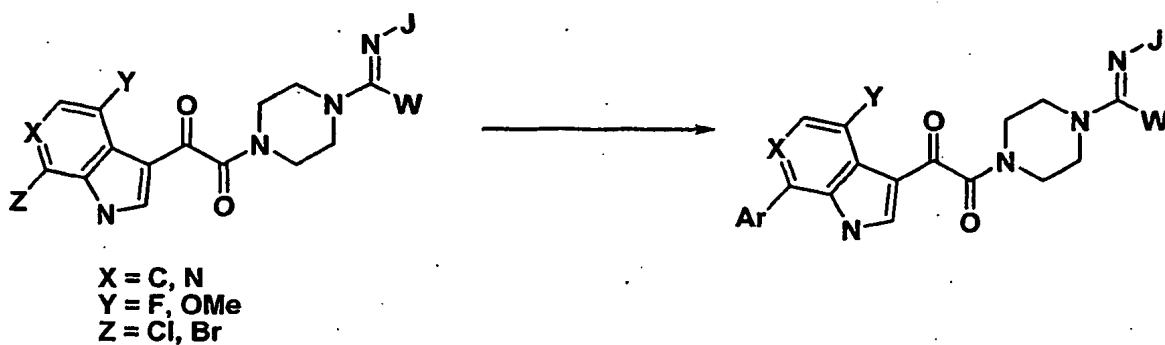
A una solución de 2-ceto-arilpiperazina acetonitrilo (1 eq.) y amina (5 - 100 eq.) en THF o DMF se añadió una cantidad en exceso de $\text{NiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ o MnO_2 (5-100 eq.) La mezcla de reacción se agitó durante 1-5 días. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu.

Ejemplo específico: Preparación de 1-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-(4-(fenil(fenilimino)metil)piperazin-1-il)etano-1,2-diona



A una solución de cloruro de 2-(4-(2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-il)-2-fenilacetonitrilo (100 mg) y anilina THF (0,5 ml) en DMF (10 ml) se añadió una cantidad en exceso de MnO_2 (500 mg) y la reacción se mantuvo en agitación durante 2 días. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío, para dar un residuo que se purificó mediante sistema de HPLC preparativa automatizada de Shimadzu para dar 1-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-(4-(fenil(fenilimino)metil)piperazin-1-il)etano-1,2-diona.

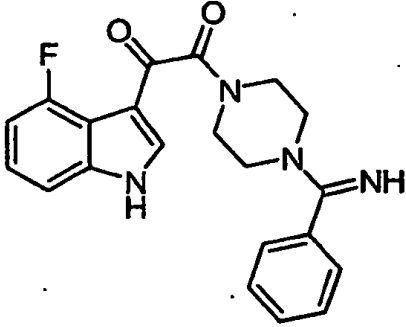
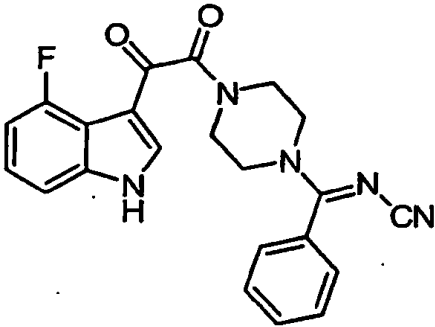
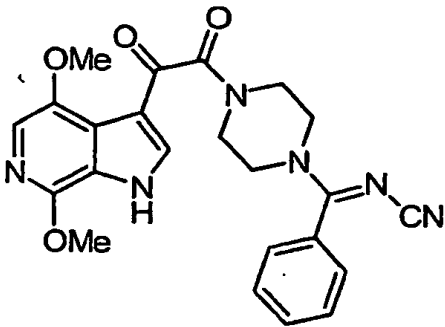
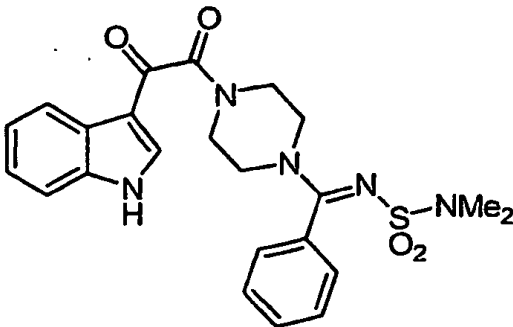
Procedimiento E

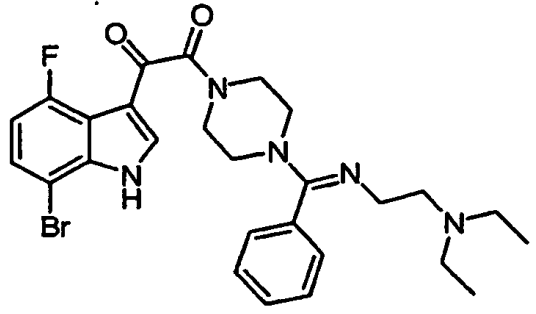
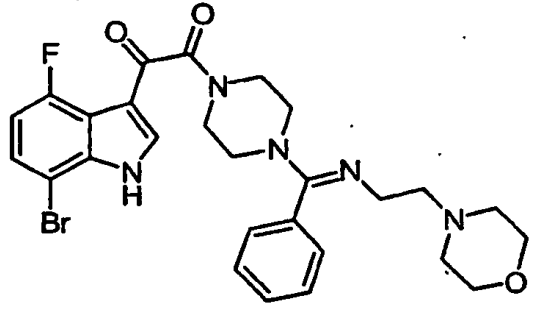
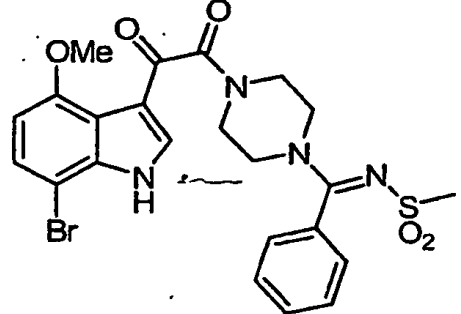
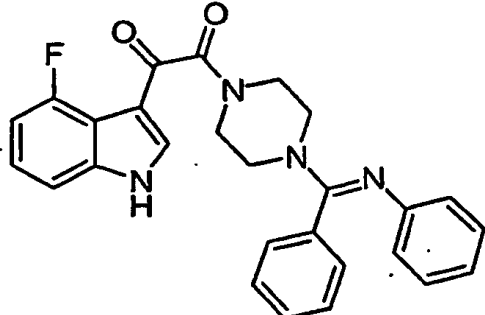


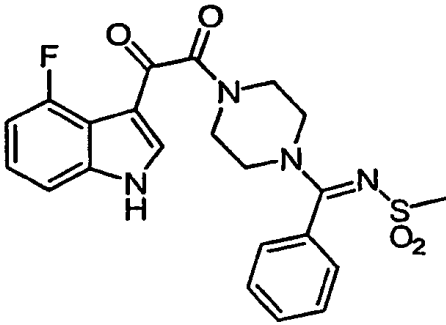
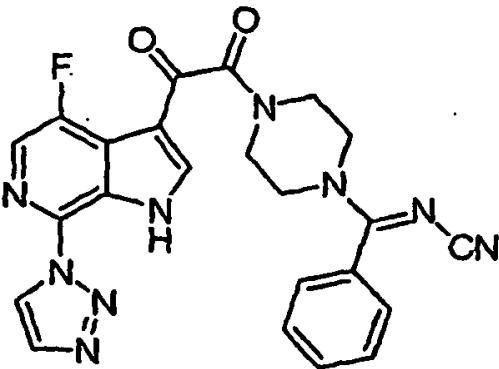
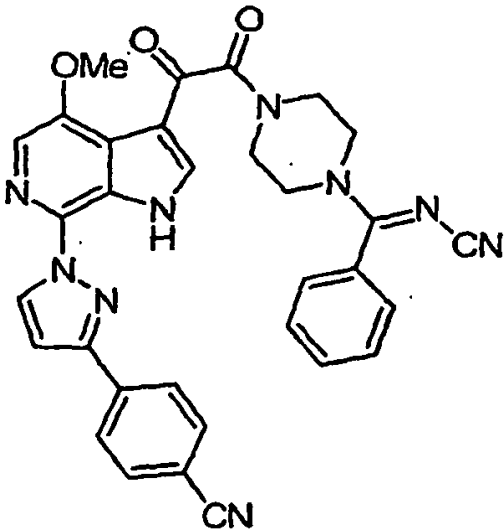
A una solución de indol de haluro de azaindol (1 eq.) y paladio (1-30 %) en dioxano o DMF se añadió una cantidad en exceso de agentes de estaño o de boro (2-10 eq.) La mezcla de reacción se calentó hasta 50 a 170 °C durante 1-5 días. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu.

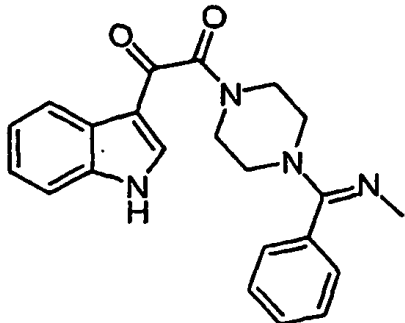
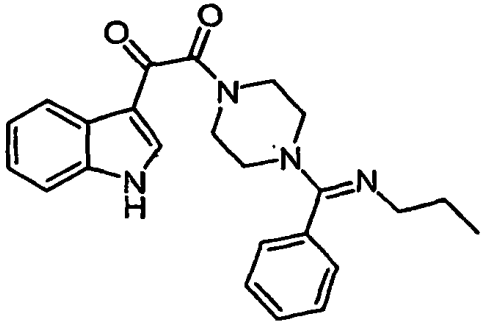
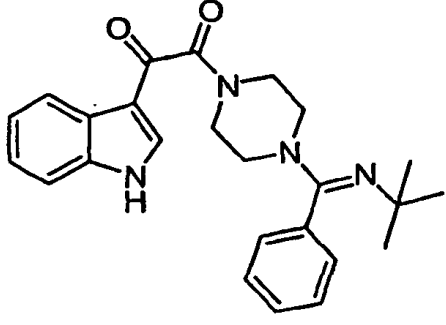
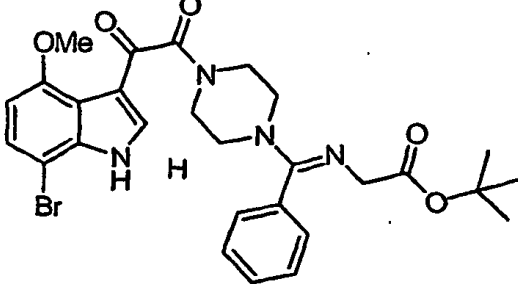
Caracterización de los compuestos de fórmula I (Tabla C):

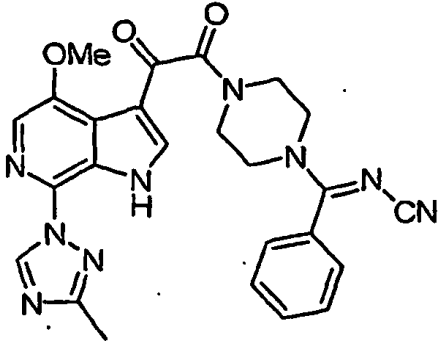
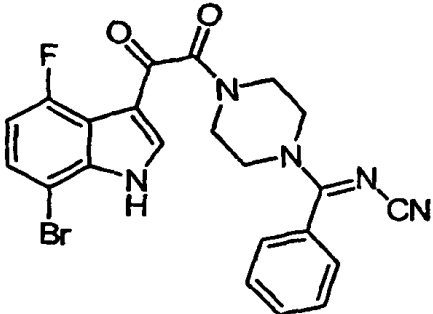
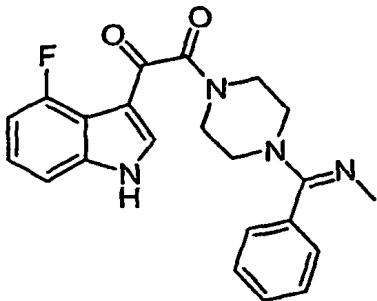
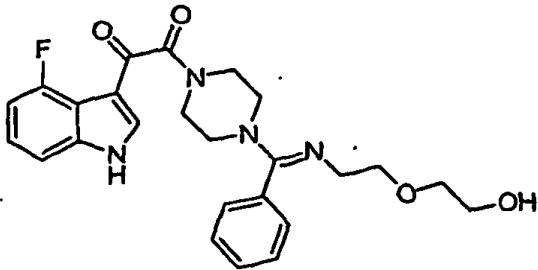
Tabla C

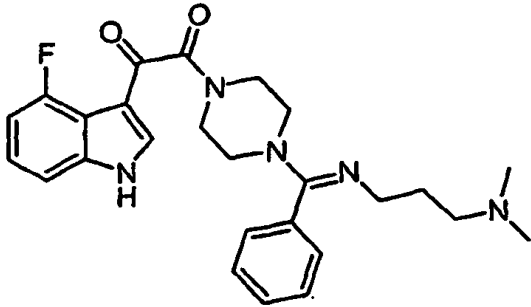
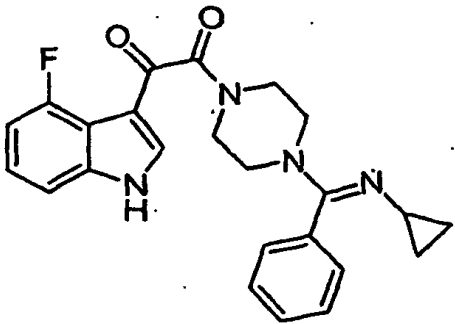
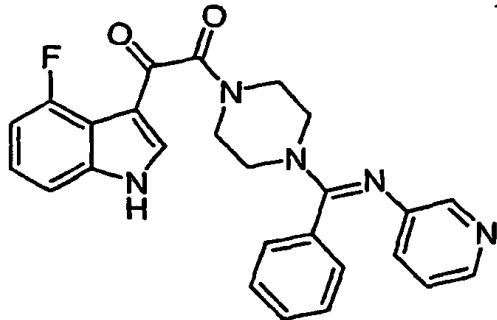
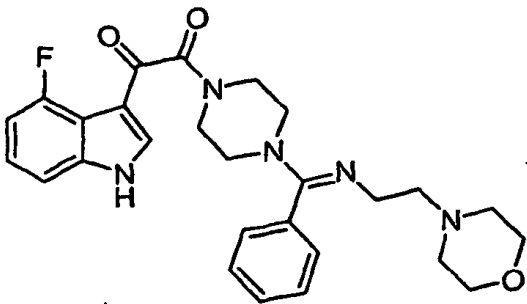
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-01		A	379,16	379,20 Rf = 1,38min (columna D)
AM-02		A	404,15	404,07 Rf = 1,10min (columna B, sistema de disolvente II)
AM-03		B	447,18	Véase la sección de procedimientos experimentales adicionales
AM-04		D	468,17	468,13 Rf = 1,35min (columna A)

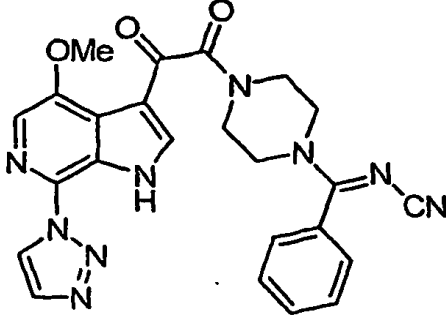
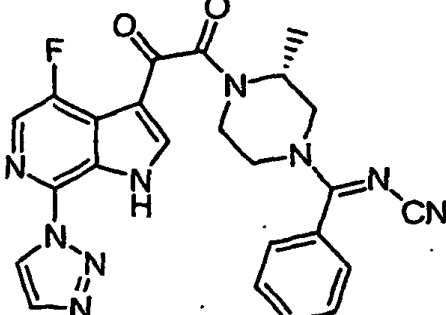
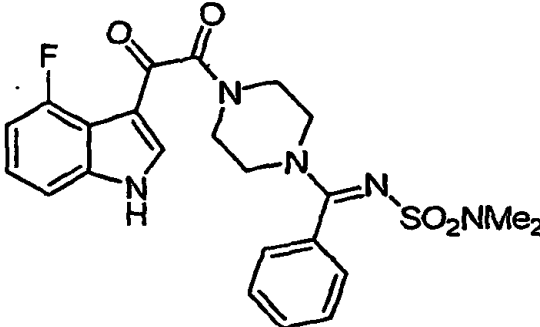
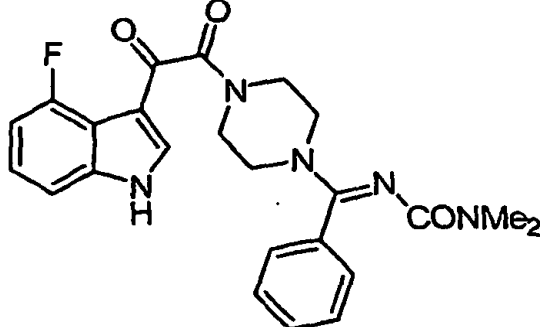
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-05		D	556,17	556,21 Rf =1,16min (columna A)
AM-06		D	570,15	570,16 Rf = 1,15min (columna A)
AM-07		D	547,07	546,94 Rf = 1,05min (columna C, sistema de disolventes II)
AM-08		D	455,19	455,18 Rf =1,38min (columna B, sistema de disolvente II)

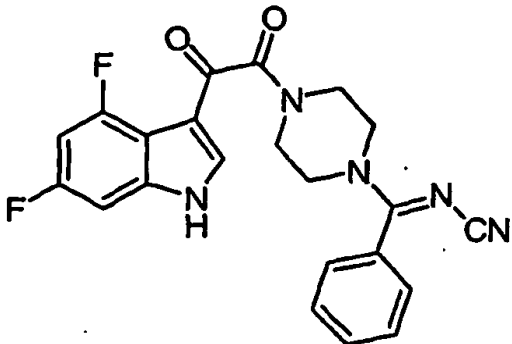
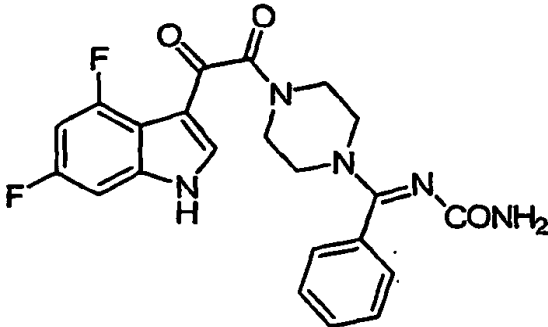
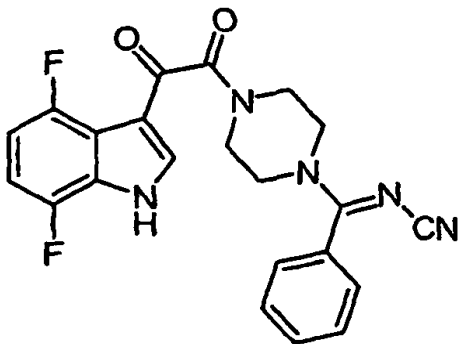
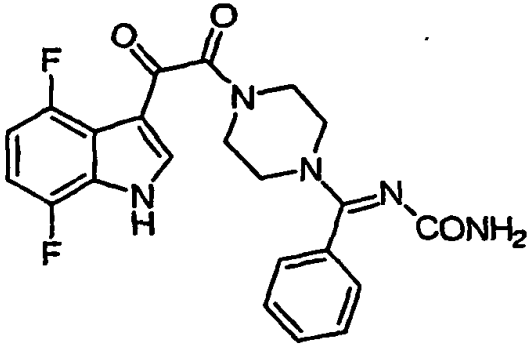
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-09		D	457,13	457,37 Rf = 1,05min (columna B, Sistema de disolvente II)
AM-10		B	472,16	472,18 Rf = 2,32min (columna E, tiempo de gradiente= 3 min) RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ08,79 (d, 1H, J=10Hz), 8,36 (d, 1H, J = 10Hz), 8,13 (ss, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 -7,35 (m, 5H), 4,09 -3,52 (m, 8H)
AM-11		B	584,22	584,21 Rf = 2,30min (columna E) RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ08,67 (d, 1H, J=10Hz), 8,20 (ss, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,77 (m, 3H), 7,20 -7,25 (m, 5H), 6,95 (b, 1H), 4,10 -3,44 (m, 8H), 4,03 (s, 3H)

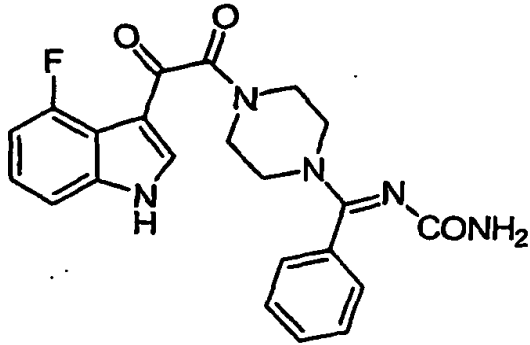
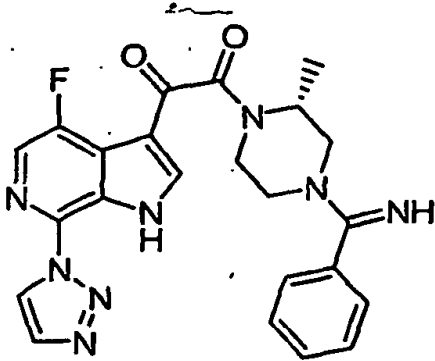
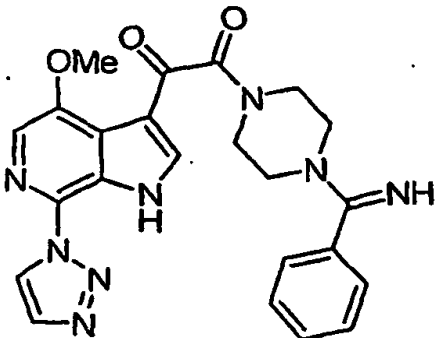
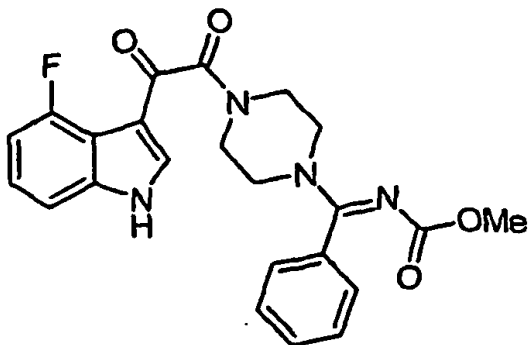
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-12		D	375,18	375,19 Rf = 1,06min (columna A)
AM-13		D	403,21	403,25 Rf = 1,24min (columna A)
AM-14		D	417,23	417,29 Rf = 1,26min (columna A)
AM-15		D	583,16	583,03 Rf = 1,30min (columna A)

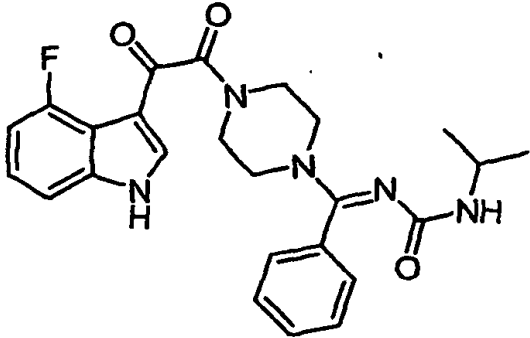
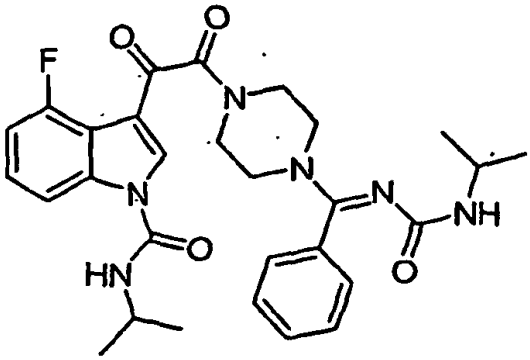
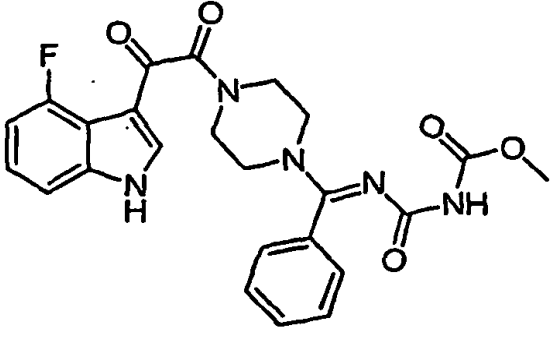
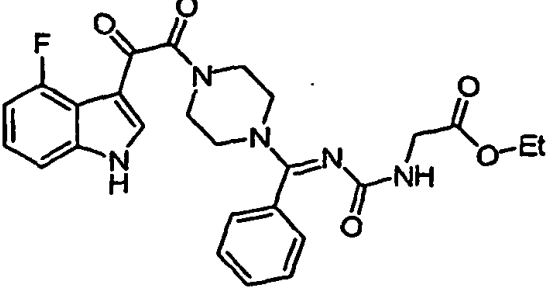
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-16		B.	498,2	498,29 Rf = 1,00min (columna B, sistema de disolvente II) RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 09,74 (ss, 1H), 8,21 (ss, 1H), 7,72 (ss, 1H), 7,55 -7,20 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 4,05 -3,37 (m, 8H), 2,52 (s, 3H)
AM-17		D	482,06	482,08 Rf = 1,88min (columna F, caudal = 4ml/min) RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 08,19 (ss, 1H), 7,61 -7,42 (m, 6H), 6,92 (m, 1H), 4,09 -3,41 (m, 8H)
AM-18		A	393,17	393,16 Rf = 2,34min (columna G, caudal = 4ml/min, tiempo de gradiente = 3 min)
AM-19		D	467,21	467,28 Rf = 1,80min (columna E)

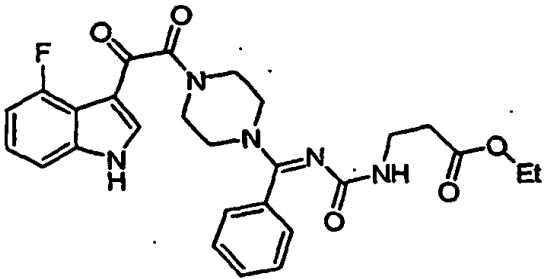
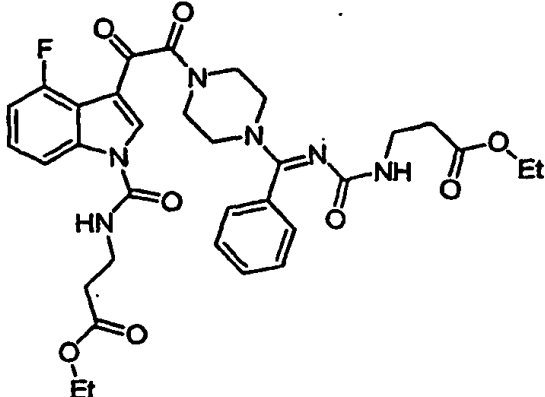
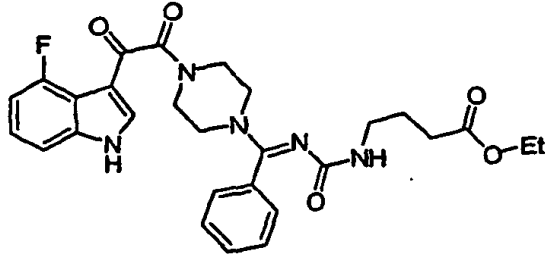
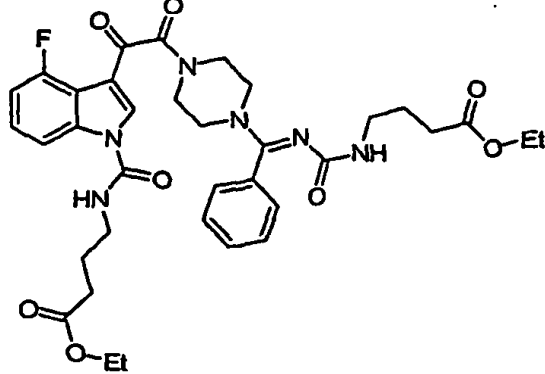
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-20		D	464,25	464,31 Rf =1,62min (columna E)
AM-21		D	419,19	419,24 Rf =1,91min (columna E)
AM-22		D	456,18	456,23 Rf = 1,87min (columna E)
AM-23		D	492,24	492,29 Rf = 1,62min (columna E)

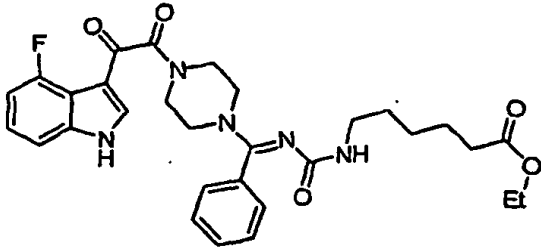
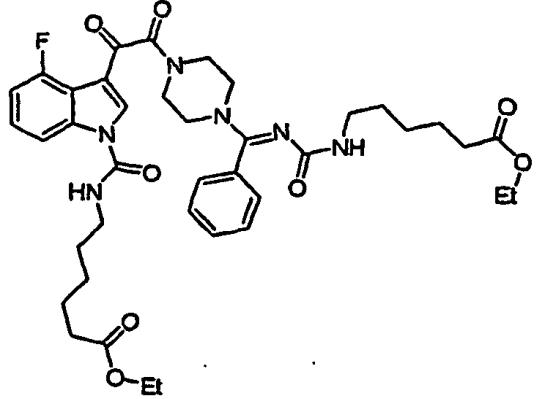
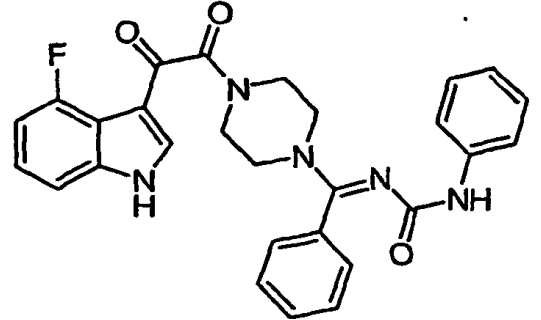
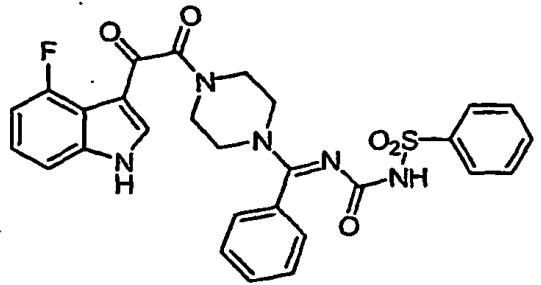
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-24		C	484,18	484,24 Rf = 2,08min (columna E)
AM-25		C	486,18	486,22 Rf = 2,19min (columna E) RMN de ¹ H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,20 -1,52 (m, 3 H), 3,33 - 4,63 (m, 6 H), 4,85 -5,07 (m, 1 H), 7,26 -7,74 (m, 5 H), 7,92 - 7,98 (ss, 1 H), 8,10 -8,22 (ss, 1 H), 8,33 -8,46 (m, 1 H), 8,82 - 8,88 (d, J=8,24 Hz, 1 H)
AM-26		A	486,16	486,25 Rf = 2,11min (columna E)
AM-27		A	450,19	450,28 Rf =1,99min (columna E)

Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-28		A	422,14	422,21 Rf= 2,08min (columna E) RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,39 -3,72 (m, 5 H), 3,87 - 4,07 (m, 3 H), 6,70 -6,90 (m, 2 H), 7,29 -7,57 (m, 5 H), 7,84 - 7,92(d,J=9,16 Hz, 1 H), 10,34 (s, 1 H)
AM-29		A	440,15	440,20 Rf = 1,79min (columna E)
AM-30		A	422,14	422,20 Rf = 2,04min (columna E) RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,37 -3,52 (m, 3 H), 3,65 - 4,08 (m, 5H), 6,80 -6,91 (m, 2 H), 7,29 -7,55 (m, 5 H), 7,92 - 7,98(d,J=7,63 Hz
AM-31		A	440,15	440,22 Rf = 2,08min (columna E)

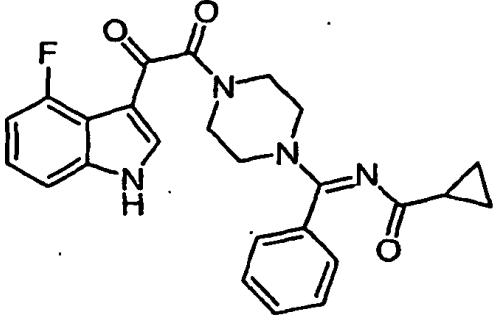
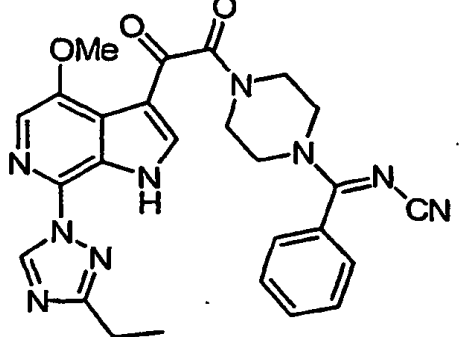
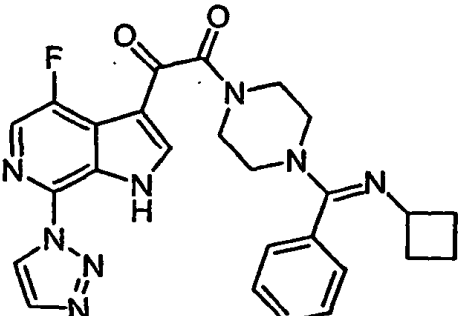
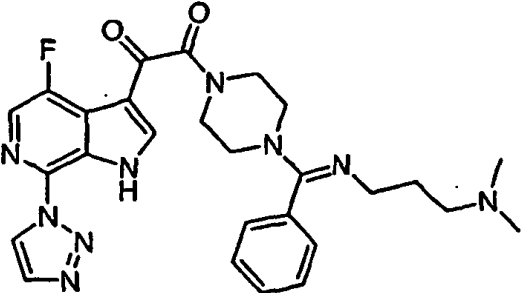
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-32		A	422,16	422,23 Rf = 1,69min (columna E)
AM-33		B	461,18	461,22 Rf = 1,90min (columna E)
AM-34		B	459,19	459,20 Rf = 1,80min (columna E)
AM-35		C	437,16	459,20 Rf = 1,80min (columna E)

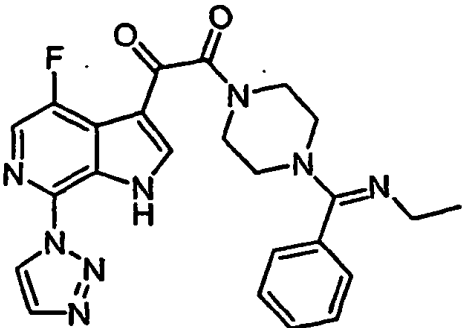
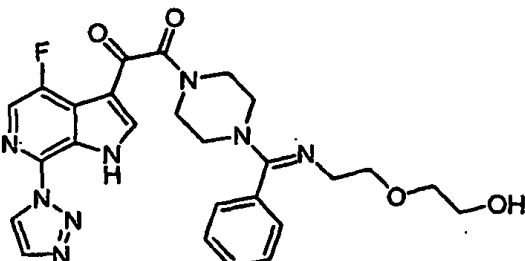
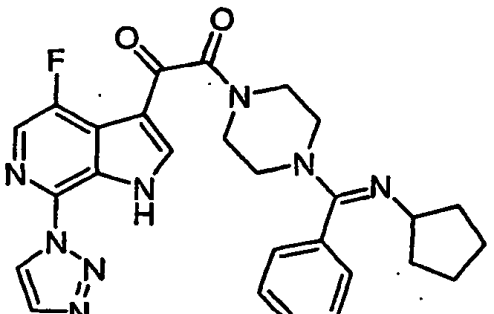
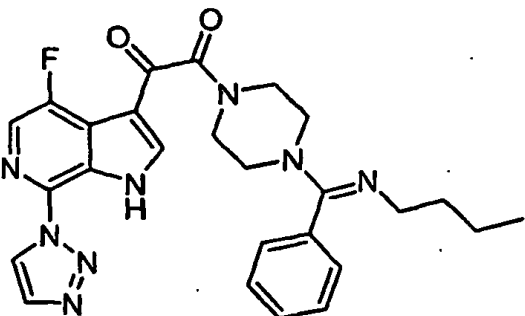
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-36		C	464,21	464,27 Rf = 1,95min (columna E)
AM-37		C	549,26	549,31 Rf = 2,24min (columna E)
AM-38		C	480,17	480,22 Rf = 1,93min (columna E)
AM-39		C	508,2	508,24 Rf = 1,97min (columna E)

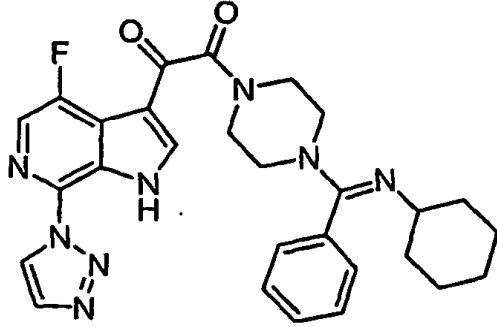
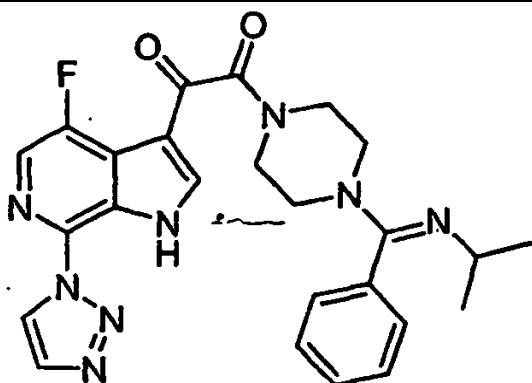
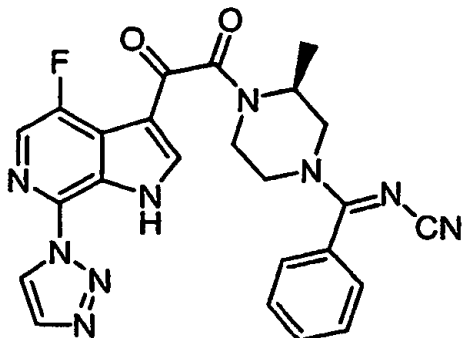
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-40		C	522,22	522,26 Rf = 1,99min (columna E)
AM-41		C	665,27	665,36 Rf = 2,38min (columna E)
AM-42		C	536,23	538,28 Rf = 2,02min (columna E)
AM-43		C	693,3	693,38 Rf = 2,34min (columna E)

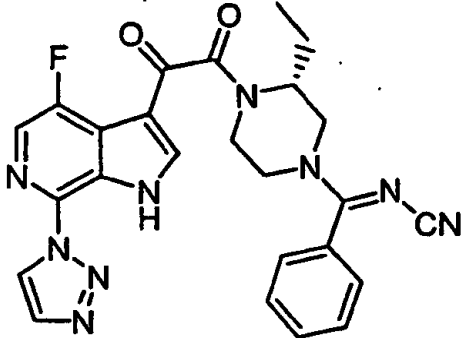
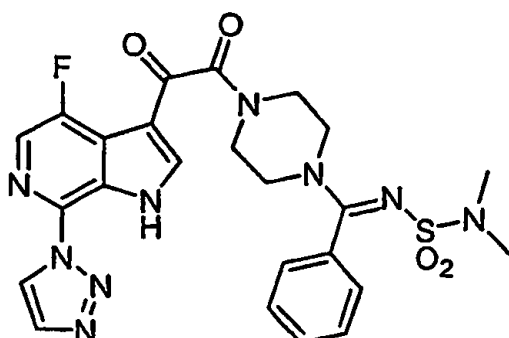
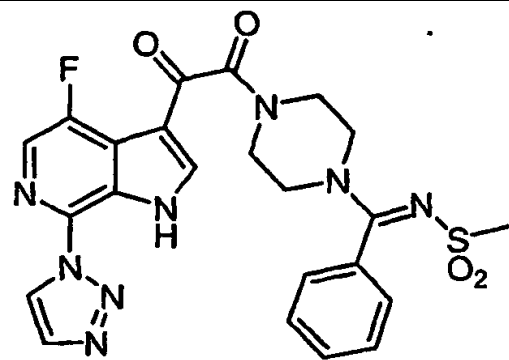
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-44		C	563,25	564,31 Rf = 2,29min (columna E)
AM-45		C	749,37	749,46 Rf = 2,46min (columna E)
AM-46		C	498,19	498,24 Rf = 2,12min (columna E)
AM-47		C	562,16	562,21 Rf = 2,10mm (columna E)

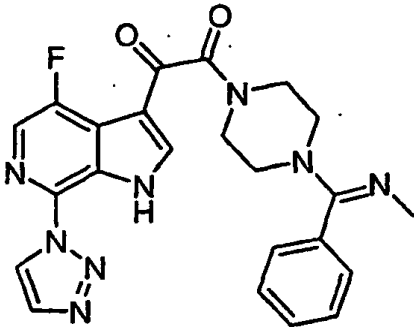
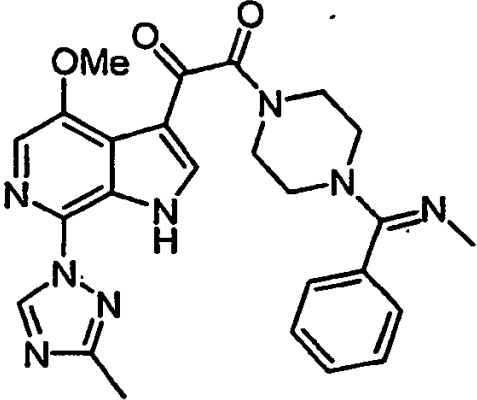
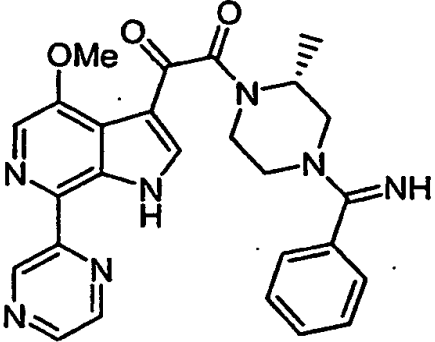
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-48		c	745,16	745,24 Rf = 2,26min (columna E)
AM-49		C	542,2	542,25 Rf = 2,02min (columna E)
AM-50		C	624,28	624,34 Rf = 2,39min (columna E)
AM-51		C	521,23	521,28 Rf = 2,13min (columna E)

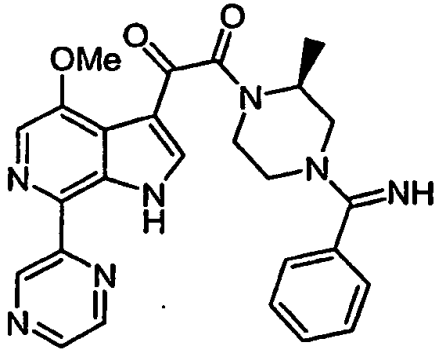
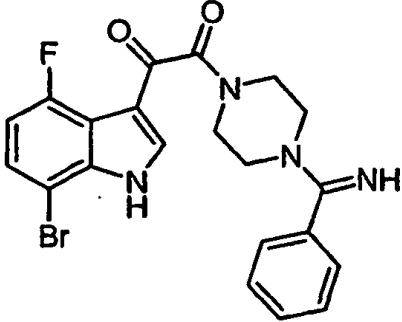
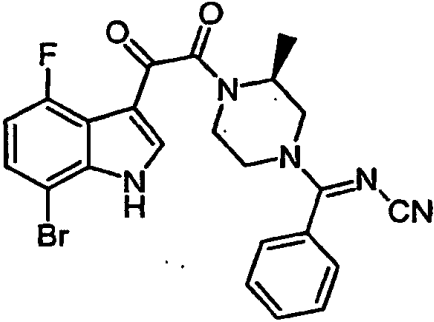
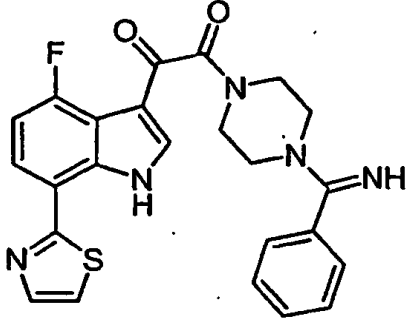
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-52		C	447,18	447,24 Rf = 1,95min (columna E)
AM-53		B	512,22	512,29 Rf = 1,95min (columna E) RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 09,18 (ss, 1H), 8,31 (ss, 1H), 7,83 (ss, 1H), 7,66 -7,43 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 4,10 -3,34 (m, 8H), 2,90 (q, 2H, J = 10Hz), 1,39 (t, 3H, J = 10Hz)
AM-56		D	501,22	501,05 Rf = 1,66min (columna F, caudal = 4ml/min)
AM-58		D	532,26	532,38 Rf = 1,31min (columna H, caudal = 4ml/min)

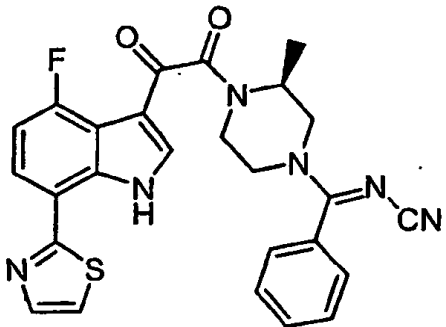
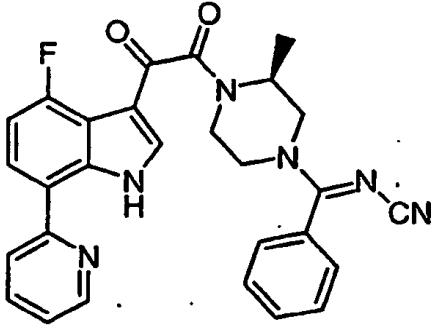
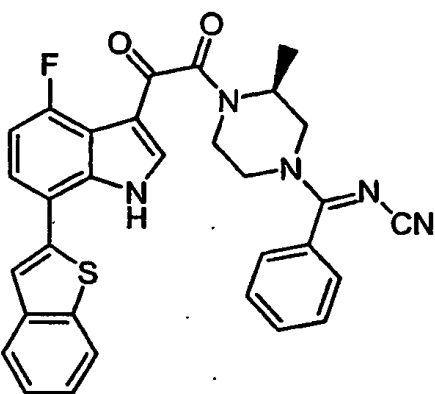
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-59		D	475,2	475,31 Rf = 1,47min (columna H, caudal = 4ml/min)
AM-60		D	535,22	535,18 Rf = 1:42min (columna F, caudal = 4ml/min)
AM-61		D	515,23	515,19 Rf = 1,62min (columna F, caudal = 4ml/min)
AM-62		D	503,23	503,18 Rf = 1,65min (columna H, caudal = 4ml/min)

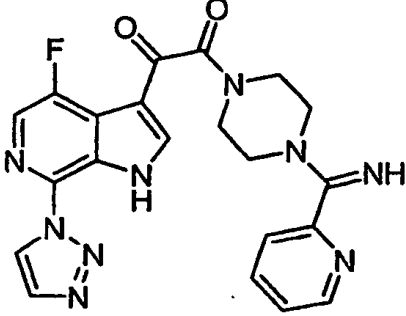
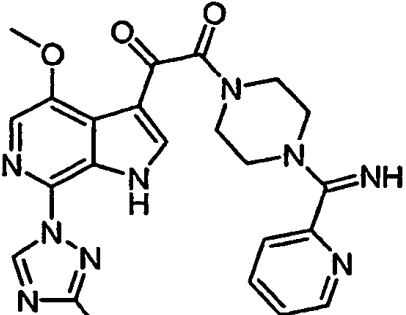
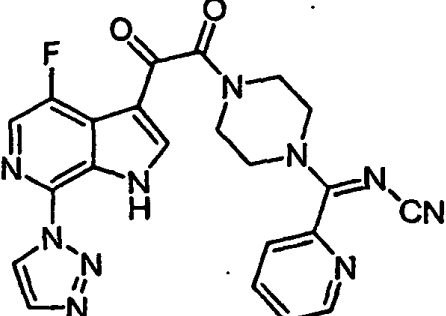
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-63		D	529,25	529,37 Rf = 1,70min (columna E, caudal = 4ml/min) RMN de ¹ H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,48 -1,60 (m, 4 H), 1,70 - 1,92 (m, 6 H), 3,33 -3,80 (m, 5 H), 3,89 -4,08 (m, 4 H), 7,53 - 7,79 (m, 3 H), 7,99 (s, 1 H), 8,16-8,20 (ss, 1 H), 8,43 (dd, J=12,82, 1,83 Hz, 1 H), 8,89 (d, J=10,07 Hz, 1 H)
AM-64		D	489,22	489,35 Rf = 1,55min (columna F, caudal = 4ml/min) RMN de ¹ H (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,21 -1,25 (m, 6 H) 3,34 - 3,48 (m, 3H)3,62-4,06 (m, 6 H) 7,54 -7,77 (m, 5 H) 7,99 (ss, 1 H) 8,15 - 8,19 (ss, 1 H) 8,42 (d, J=12,82 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=9,46 Hz, 1 H)
AM-65		B	486,18	486,19 Rf = 2,13min (columna E)

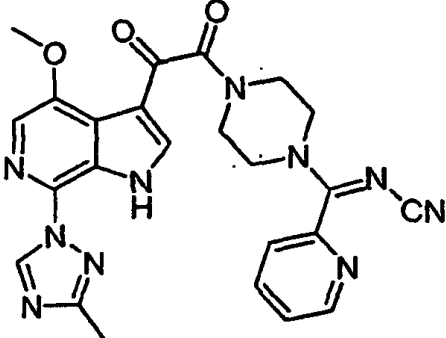
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-66		B	500,2	500,22 Rf = 2,23min (columna E) RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0,58 -1,10 (m, 3 H), 1,33 - 1,84 (m, 2 H), 2,95 -4,08 (m, 5 H), 4,41 -4,98 (m, 2 H), 7,16 - 7,60 (m, 5 H), 7,92 (s, 1 H), 8,07 -8,10 (ss, 1 H), 8,29 -8,43 (m, 1 H), 8,71(d,J=5,80 Hz, 1 H), 11,84 (s, 1 H)
AM-67		B	554,17	554,05 Rf = 1,77min (columna F, caudal = 4ml/min) RMN de ¹ H (300 MHz, MeOD) δ ppm 2,66 (s, 3H), 2,73 (s, 3 H), 3,24 -4,16 (m, 8 H), 7,35 - 7,53 (m, 5 H), 7,97 (s, 1 H), 8,10 -8,15 (ss, 1 H), 8,39 (d, J=5,49 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=3,29Hz, 1 H)
AM-68		B	525,15	525,04 Rf =1,69min (columna F, caudal = 4ml/min)

Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-69		B	461,18	461,11 Rf= 1,51min (columna F, caudal = 4ml/min) RMN de ¹ H (300 MHz, MeOD) δ ppm 2,80 -2,82 (ss, 3 H), 3,51 - 3,77 (m, 3 H), 3,79 -4,06 (m, 5 H), 7,46 -7,71 (m, 5 H), 7,98 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 8,09 -8,20 (m, 1 H), 8,44 (d, J=6,59 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=4,76 Hz, 1 H)
AM-70		B	487,22	487,08 Rf = 1,89min (columna I) RMN de ¹ H (500 MHz, MeOD) δ ppm 2,51 -2,52 (ss, 3 H), 2,81 - 2,83 (ss, 3 H), 3,52 -3,61 (m, 3 H), 3,78 -3,98 (m, 4H), 4,02 (s, 3 H), 4,03 -4,08 (m, 1 H), 7,51 - 7,78 (m, 6 H), 8,22 -8,26 (ss, 1 H), 9,15 -9,16 (ss, 1 H)
AM-71		B	484,21	483,98 Rf = 1,46min (columna E)

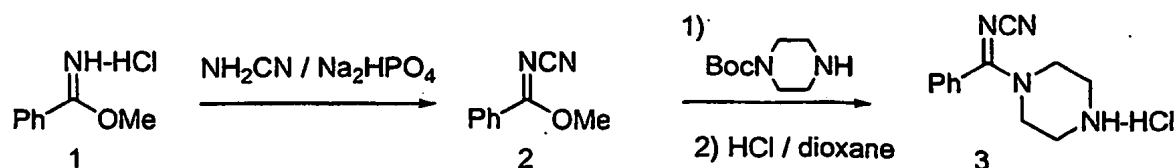
Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-72		B	484,21	483,97 Rf = 1,44min (columna E)
AM-73		A	457,07	457,09 Rf = 2,02min (columna I)
AM-76		A	496,08	496,09 Rf = 2,32min (columna I)
AM-77		E	462,14	462,09 Rf = 1,20min (columna I)

Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	$EM(M+H)^+$ Calcd.	$EM (M+H)^+$ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-78		E	501,15	501,12 Rf = 1,45min columna I ()
AM-79		E	495,19	494,88 Rf = 1,75min (columna F, caudal = 4ml/min)
AM-80		E	550,17	550,13 Rf = 2,24min (columna F, caudal = 4ml/min)

Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-54		B	448,16	448,23 Rf = 1,91min (columna F, caudal = 4ml/min, tiempo de gradiente= 4 min).
AM-55		B	474,2	474,10 Rf = 1,80min (columna F, caudal = 4ml/min, tiempo de gradiente= 4 min).
AM-81		C	473,16	473,07 Rf = 2,52min (columna F, caudal = 4ml/min, tiempo de gradiente= 4 min).

Número de compuesto	Estructura del producto	Procedimiento usado	EM(M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de retención y RMN
AM-82		C	499,19	499,08 Rf = 2.37min (columna F, caudal = 4ml/min, tiempo de gradiente= 4 min).
AM-54RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (m, 1 H), 9,61 (m, 1 H), 9,03 (m, 1 H), 8,82 (m, 1 H), 8,46 (br s, 1 H), 8,34 (m, 1 H), 8,20-8,10 (m, 2 H), 7,86 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 3,98-3,44 (m, 8 H). AM-55: RMN de ¹H(500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (m, 1 H), 9,58 (m, 1 H), 9,26 (m, 1 H), 8,82 (m, 1 H), 8:30 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 7,95-7,85 (m, 2 H), 7,74 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,98-3,42 (m, 8 H), 2,49 (s, 3 H). AM-81: RMN de ¹H(500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (m, 1H), 8,76 (m, 1 H), 8,42 (m, 1 H), 8,32 (m, 1 H), 8,13-8,03 (m, 2 H), 7,73-7,57 (m, 2 H), 4,02-3,87 (m, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,28 (m, 2 H). AM-82RMN de ¹H(500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (m, 1 H), 8,76 (m, 1 H), 8,27 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,86 (m, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,28 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H).				

Procedimientos experimentales adicionales:

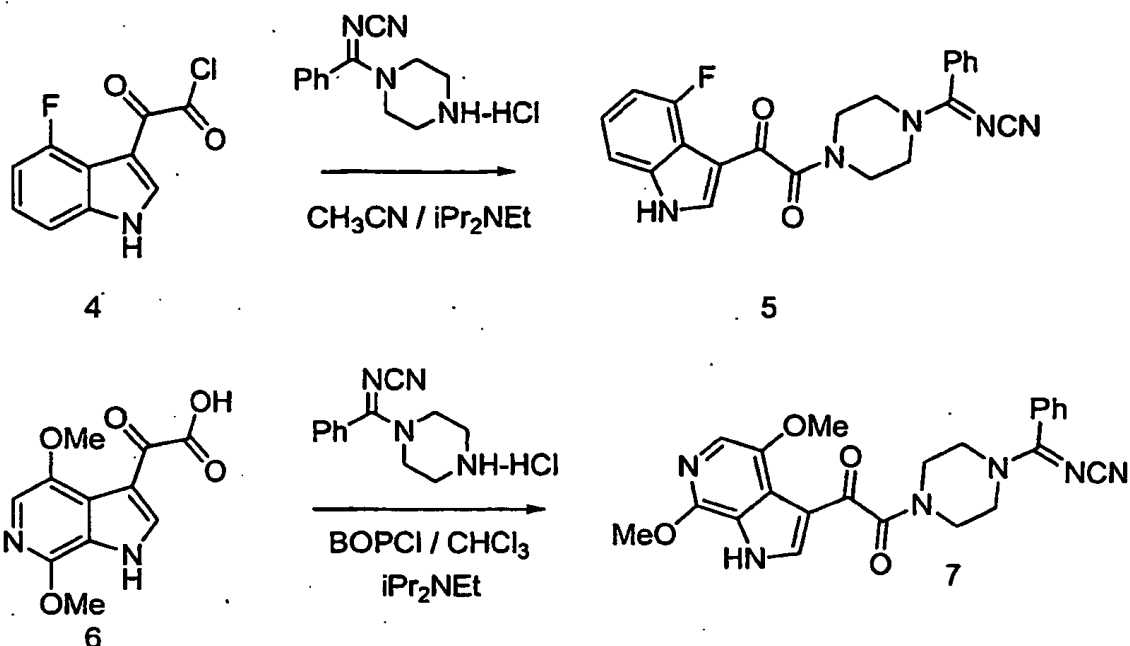


Preparación de N-cianofenilimidato 2.

- 5 Una mezcla de clorhidrato de fenilimidato (7,74g, 45,1 mmol) y cianamida (2,66g, 63,3 mmol) en H₂O (5 mL) se enfrió hasta 0°C y se añadió Na₂HPO₄ (4,60g, 32,4 mmol). La mezcla se dejó agitar 4 horas y el líquido se decantó de los sólidos precipitados. Los sólidos restantes se repartieron entre H₂O / Et₂O y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo una vez más con Et₂O y las capas orgánicas se combinaron con el líquido decantado. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O, salmuera) se secaron (Na₂SO₄). Los disolventes se eliminaron al vacío y el aceite amarillo residual se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 - 8,08 (m, 2H), 7,60 - 7,62 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 4,05 (s, 3H). CL-EM (m/e) 161 (M⁺+H). IR (neto) ν_{máx} = 2194,7 cm⁻¹.

Preparación de N-cianoimidato 3.

- 15 Una mezcla de N-Boc-piperazina (1,73g, 9,27 mmol) y N-cianoimidato 2 (1,55g, 9,69 mmol) se agitó a TA en MeOH (16 ml) durante 4,5 horas. RMN de H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 - 7,53 (m, 3H), 7,31- 7,35 (m, 2H), 3,87 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 3,555 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), HPLC tr =1,59 min (Primesphere C-18 HC 4.6X30, 5 mM NH₄OAc, CH₃CN / H₂O). Al imidato 3 (1,00 g, 3,19 mmol) se añadió HCl (6,0 ml, 4 M en dioxano) a 0°C. Tras 5 minutos a 0 °C, el baño de hielo se eliminó y la solución se dejó agitar a TA durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco esponjoso (785 mg, 98%). RMN de H¹ (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (m, 3H), 7,15 - 7,13 (m, 2H) 3,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,27 (m, br, 2H), 3,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 4H), CL-EM (m/z) 215 (M⁺+H).



Preparación de cianoimidato 5.

A una suspensión del cloruro ácido 4 (50,4 mg, 0,223 mmol) y clorhidrato de amina (54,2 mg, 0,216 mmol) en CH_3CN (5 ml) se añadió iPrNEt_2 (0,10 ml, 0,574 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró para eliminar el exceso de clorhidrato de amina de partida y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, dando 5 en forma de una cera amarilla (12,8 mg, 15%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 11,8, 3,1$ Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 4,05 (dd app t, $J = 5,3, 4,8$ Hz, 1H), 3,97 (dd app t, $J = 5,3, 4,8$ Hz, 1H), 3,91 (dd app t, $J = 5,3, 4,8$ Hz, 1H), 3,70 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 2H), (dd app t, $J = 5,3, 4,8$ Hz, 1H). CL-EM: m/e 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación de cianoimidato 7:

A una solución de ácido 4,7-dimetoxi-6-azaindoloacético hidrato (6) (48,0 mg, 0,179 mmol) y iPr_2NEt (0,07 ml, 0,402 mmol) en CHCl_3 (4 ml) se añadió BOPCl (45,6 mg, 0,179 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 6 horas y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O , salmuera) y se secaron (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto 7 en forma de un sólido incoloro (14,6 mg, 18 %). La RMN de ^1H mostró una mezcla 1:1 de rotámeros. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16, 8,13 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 3,98, 3,96 (s, 3H), 3,96 - 3,93 (m, br, 2H), 3,83, 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,75 (m, A, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 1H), 3,52 - 3,60 (m, 1H), 3,39 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,22 (m, 1H). CL-EM: m/e 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Biología

" μM " significa micromolar;

"ml" significa mililitro;

" μl " significa microlitro;

"mg" significa miligramo;

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

Células

- La producción de virus-línea celular renal embrionaria humana, 293T, se propagó en Medio Eagle Modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS, Sigma, St. Louis, MO).

- La infección viral-línea celular epitelial humana, HeLa, que expresa el receptor CD4 del VIH-1 se propagó en Medio Eagle Modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS, Sigma, St. Louis, MO) y se suplementó con Geneticina a 0,2 mg/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA).

5 Se produjo un virus informador infeccioso de ciclo sencillo mediante la cotransfección de células 293 renales embrionarias humanas con un vector de expresión de ADN de envoltura del VIH-1 y un ADNc proviral que contenía una mutación deletérea de envoltura y el gen informador de la luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef del VIH-1 (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usando el reactivo lipofectAMINE PLUS como describe el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Experimento

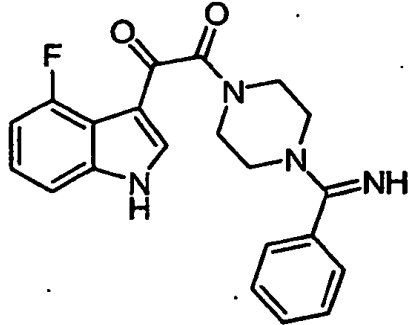
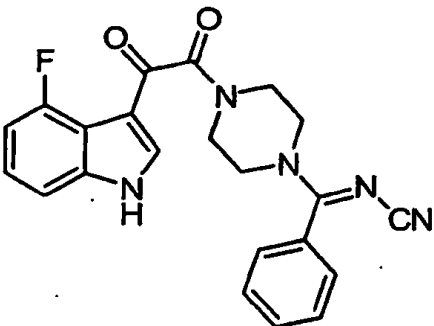
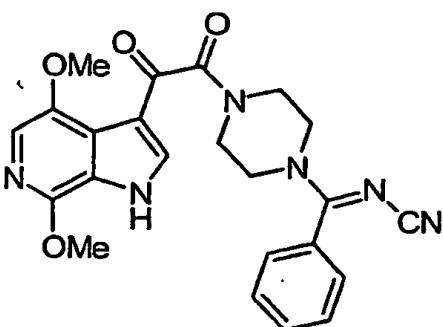
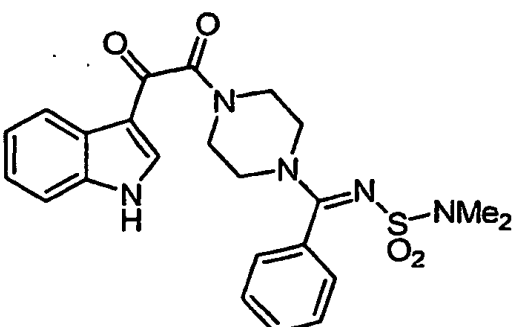
- 10 1. Las células HeLa CD4 se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 1×10^4 células por pocillo en 100 μ l de Medio de Eagle Modificado por Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10% y se incubó durante una noche.
2. Se añadió el compuesto a una solución de 2 μ l de dimetilsulfóxido, para que la concentración final de ensayo fuera $\leq 10 \mu$ M..
- 15 3. Se añadieron después 100 μ l de virus informador 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 μ l por pocillo.
4. Las células infectadas por virus se incubaron a 37 grados Celsius, en un incubador de CO₂, y se recolectaron 72 horas después de la infección.
- 20 5. La infección viral se supervisó mediante la medición de expresión de luciferasa del ADN viral en las células infectadas usando un kit de ensayo del gen informador de la luciferasa, como describe el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Los sobrenadantes de células infectadas se retiraron y se añadieron 50 μ l de tampón de lisis por pocillo. Después de 15 minutos, se añadieron 50 μ l de reactivo de ensayo de luciferasa reconstituido por pocillo. La actividad de la luciferasa se cuantificó después mediante la medición de la luminiscencia usando un contador de centelleo microbeta de Wallac.
- 25 6. La inhibición porcentual para cada compuesto se calculó mediante la cuantificación del 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 dicho valor determinado de 100.
7. Una CE₅₀ proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la presente divulgación. La concentración eficaz para el cincuenta por ciento de inhibición (CE₅₀) se calculó con software de ajuste de curvas Xlfit de Microsoft Excel. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir de la inhibición porcentual calculada a 10 concentraciones diferentes mediante el uso de 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 de los datos de la Tabla 2.

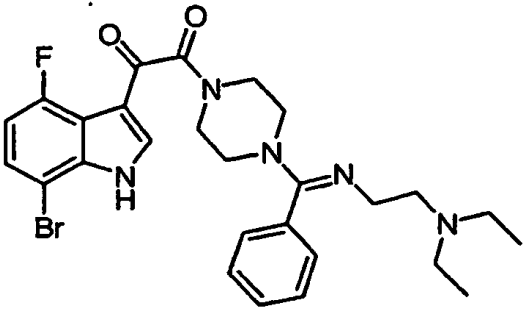
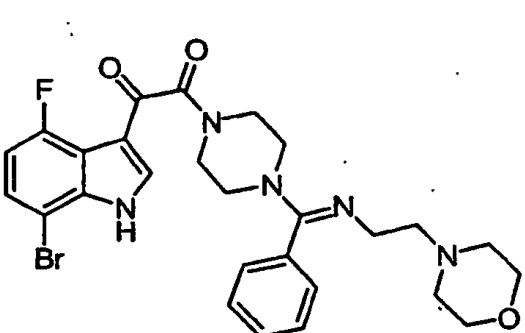
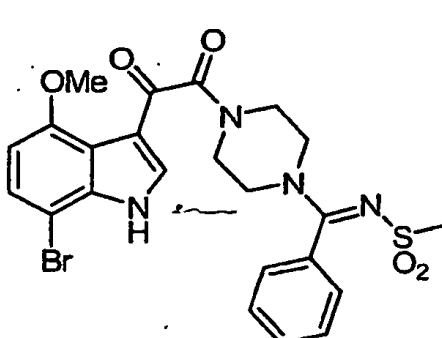
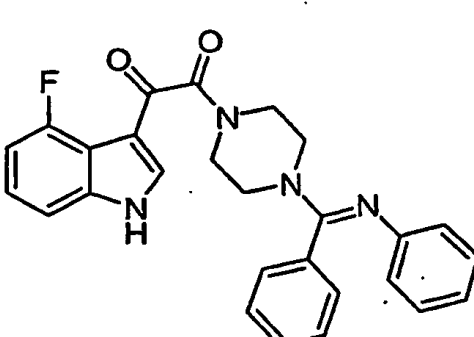
35 Resultados

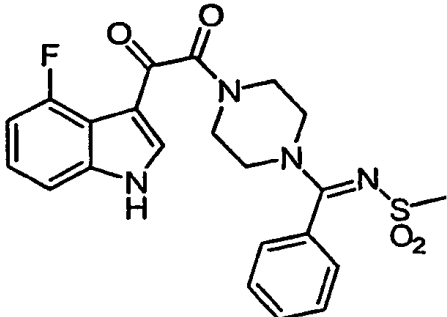
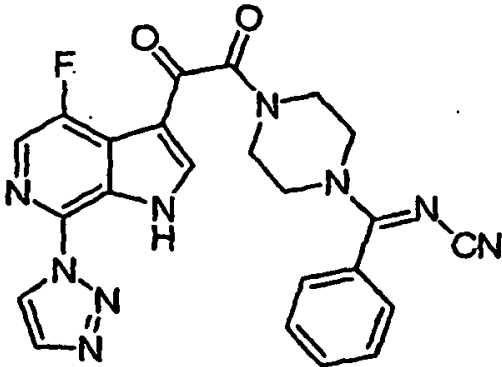
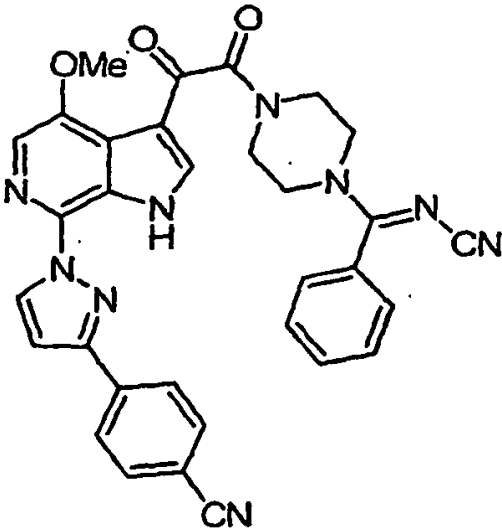
Tabla 1 Clave de Datos Biológicos para CE₅₀

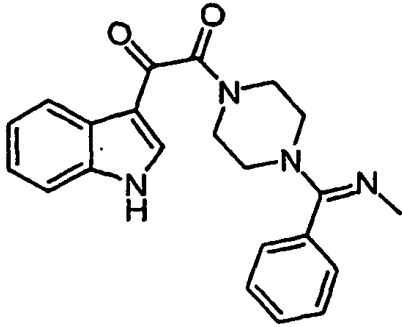
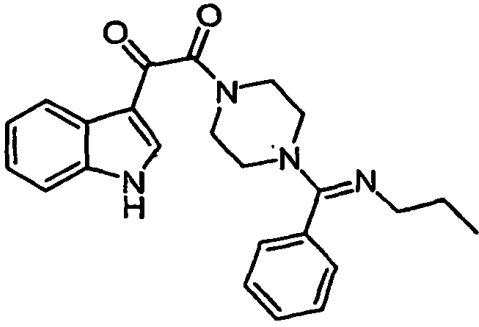
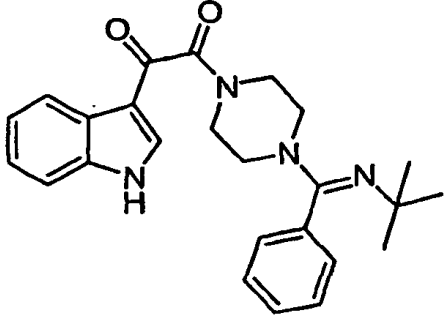
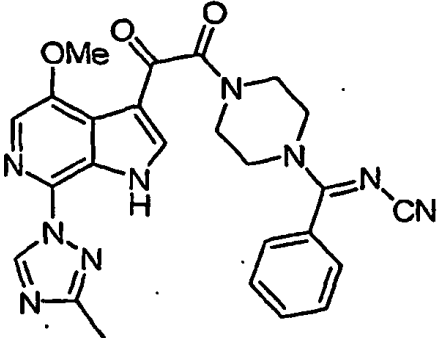
Compuestos con CE ₅₀ > 0,5 μ M	Compuestos con CE ₅₀ < 0,5 μ M
Grupo B	Grupo A

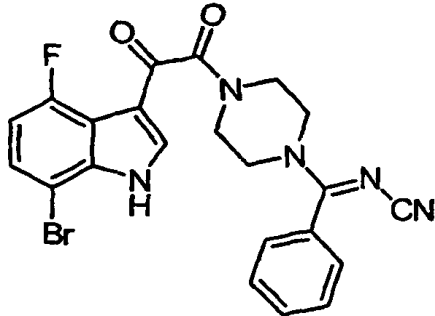
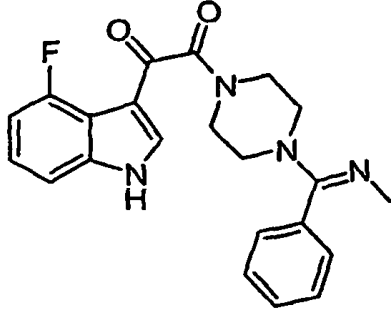
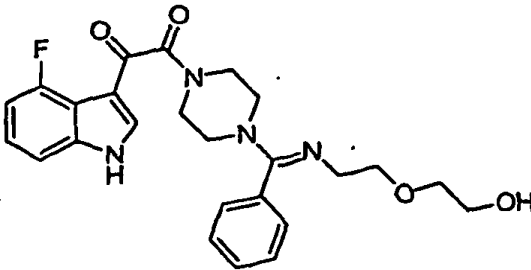
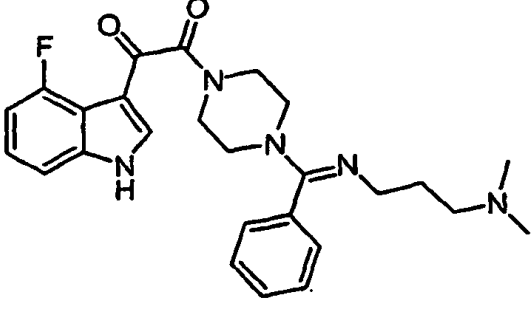
Tabla 2

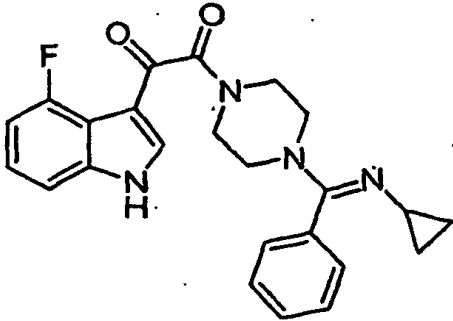
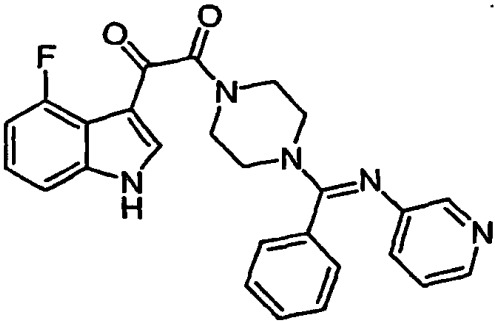
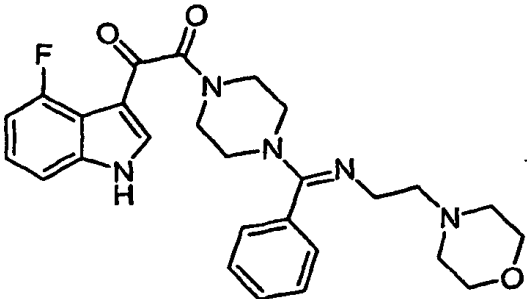
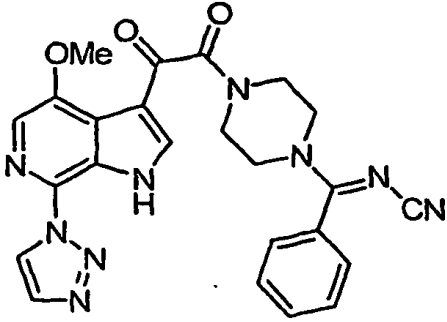
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-01		A
AM-02		A
AM-03		A
AM-04		A

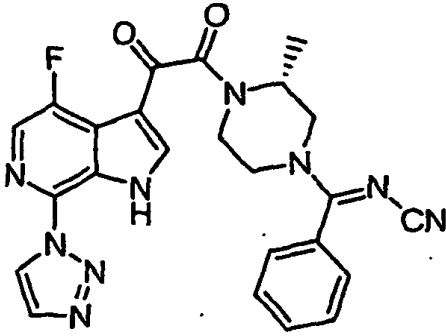
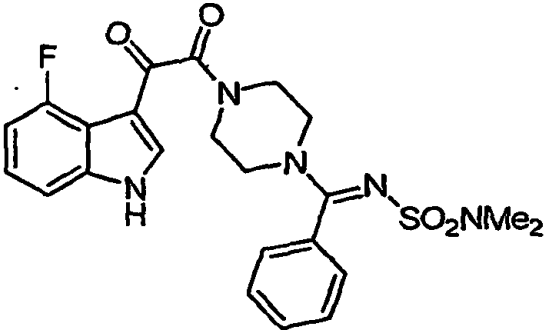
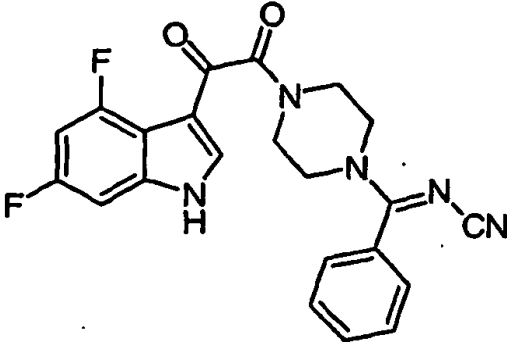
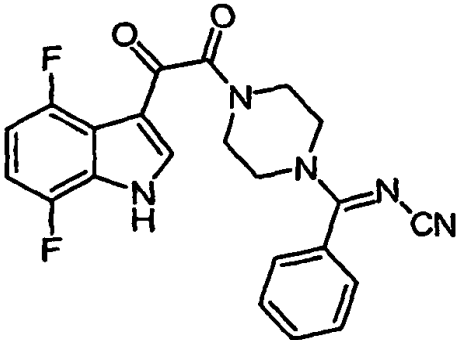
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-05		A
AM-06		A
AM-07		A
AM-08		A

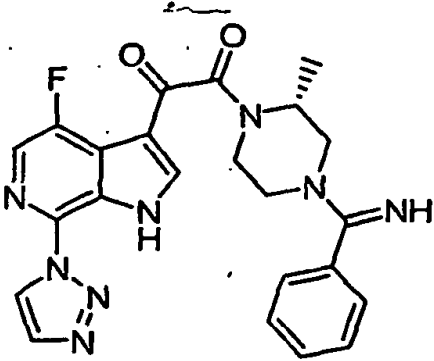
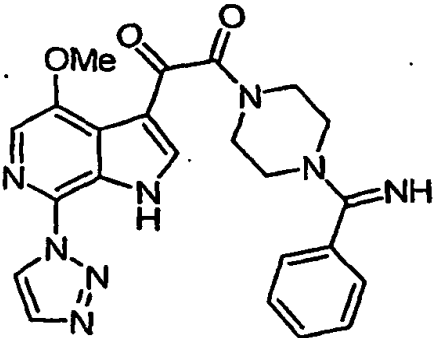
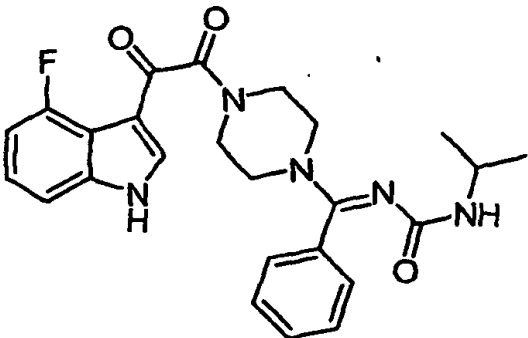
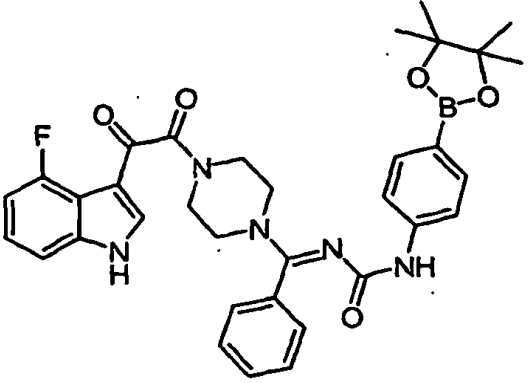
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-09		A
AM-10		A
AM-11		A

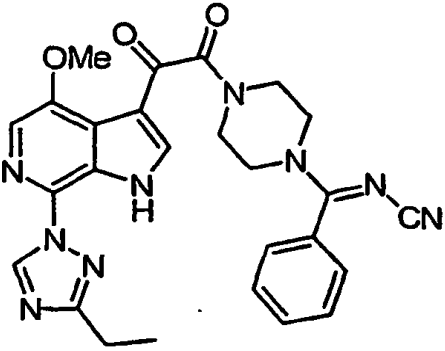
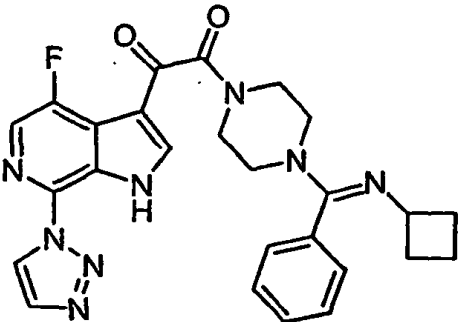
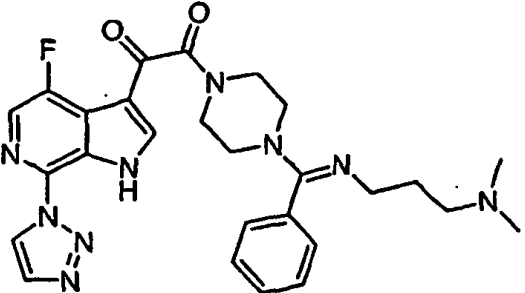
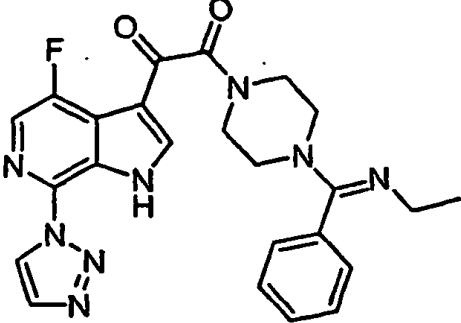
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-12		B
AM-13		B
AM-14		B
AM-16		A

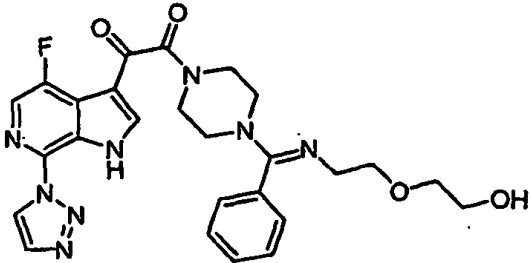
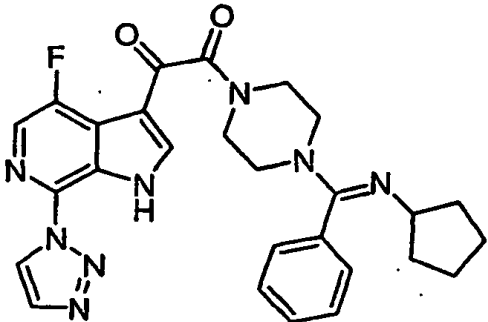
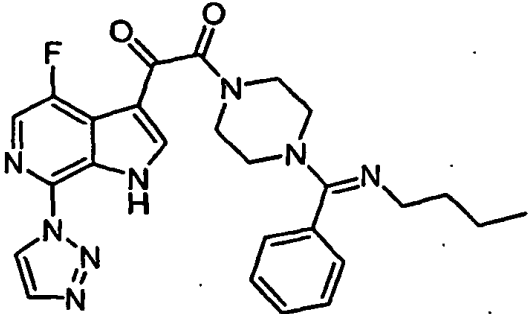
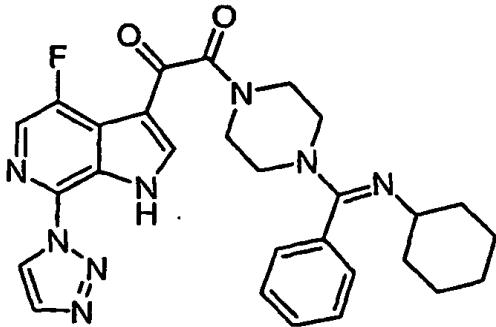
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-17		A
AM-18		B
AM-19		B
AM-20		B

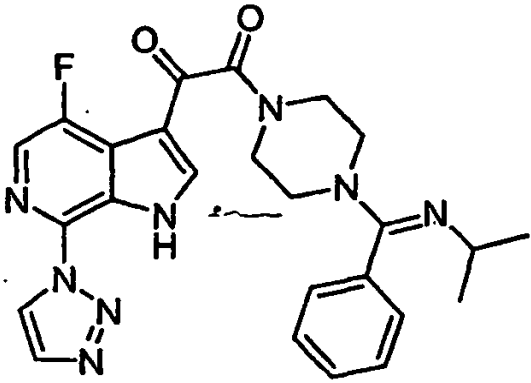
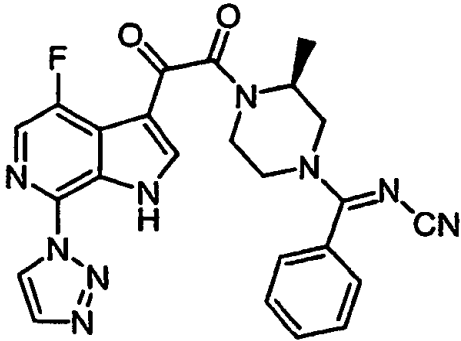
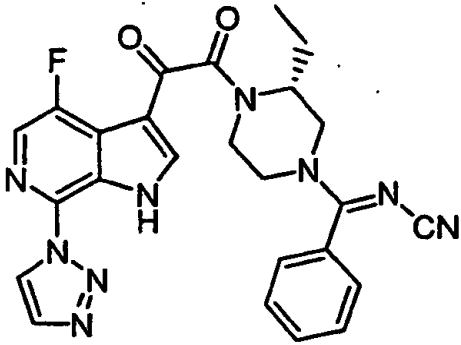
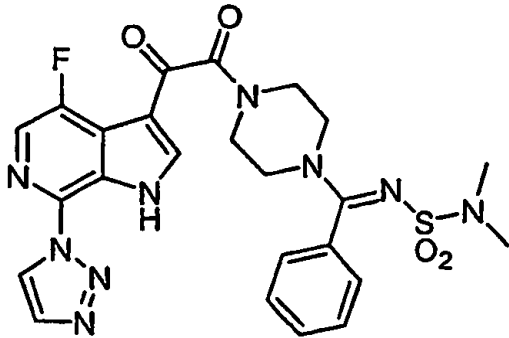
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-21		B
AM-22		B
AM-23		B
AM-24		A

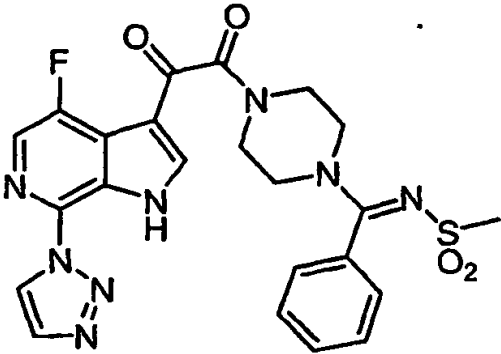
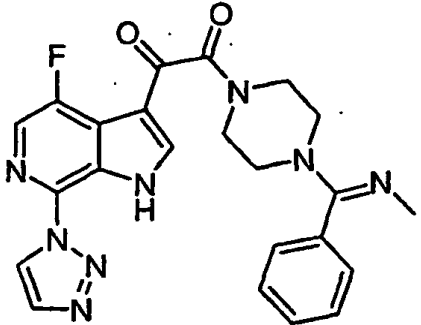
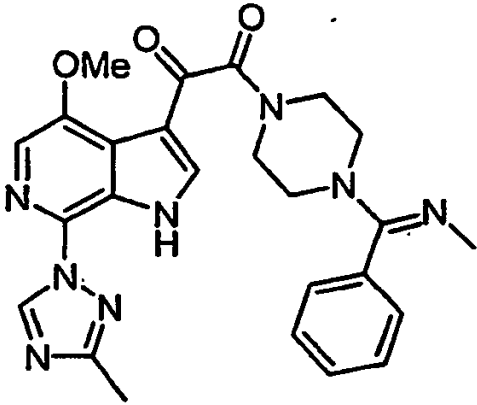
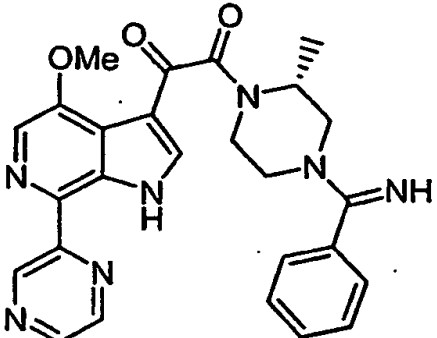
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-25		A
AM-26		B
AM-28		A
AM-30		A

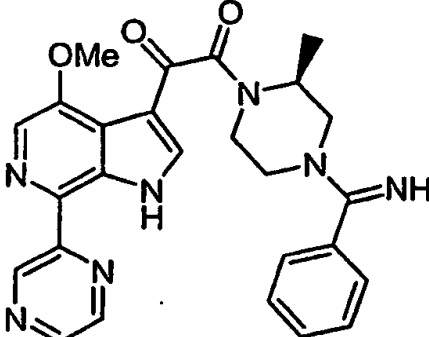
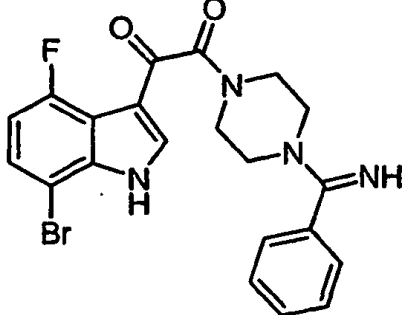
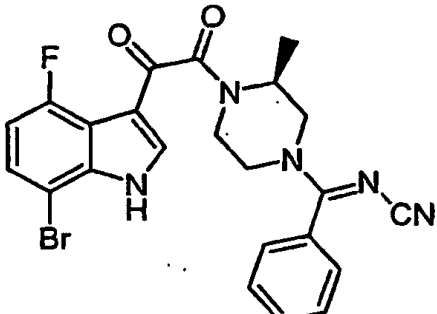
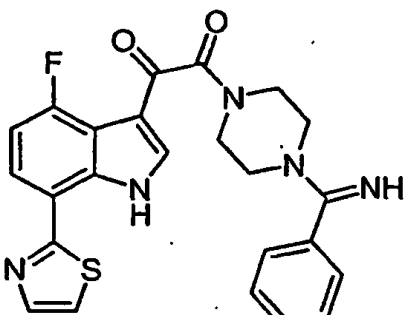
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-33		A
AM-34		A
AM-36		B
AM-50		B

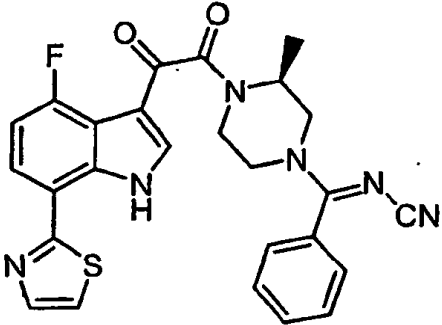
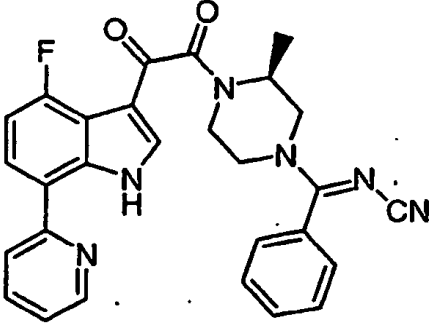
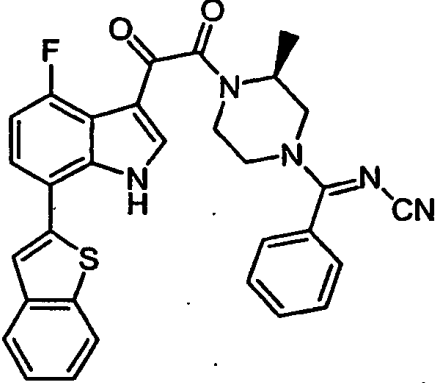
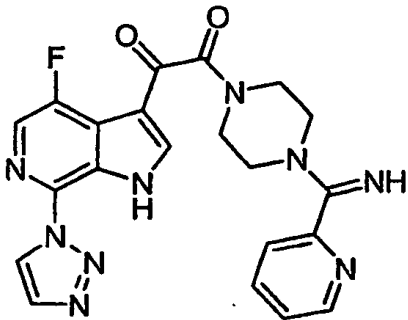
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-53		A
AM-56		A
AM-58		A
AM-59		A

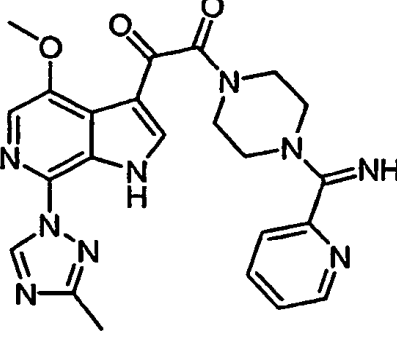
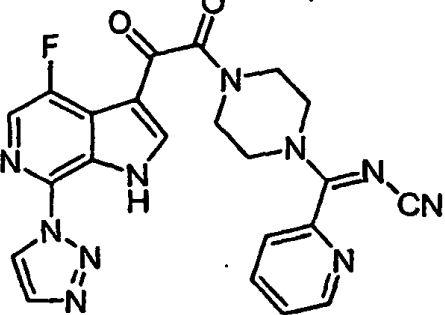
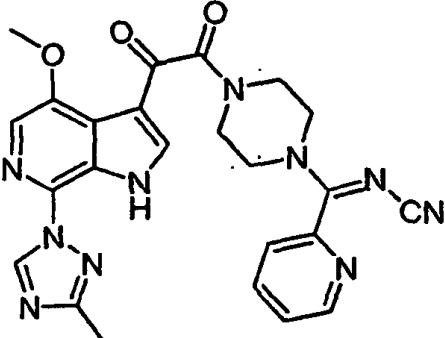
Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-60		A
AM-61		A
AM-62		A
AM-63		A

Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-64		A
AM-65		A
AM-66		A
AM-67		A

Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-68		A
AM-69		A
AM-70		A
AM-71		A

Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-72		A
AM-73		A
AM-76		A
AM-77		A

Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-78		A
AM-79		A
AM-80		A
AM-54		A

Número de compuesto	Estructura del producto	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
AM-55		A
AM-81		A
AM-82		A

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluidas inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión), mediante inhalación o por vía rectal, en formulaciones monodosis que contienen vehículos, excipientes y diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Por tanto, de acuerdo con la presente divulgación se proporciona además un procedimiento de tratamiento y una composición farmacéutica para tratar infecciones virales tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación.

La composición farmacéutica puede estar en forma de suspensiones o comprimidos de administración oral; nebulizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, como, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios.

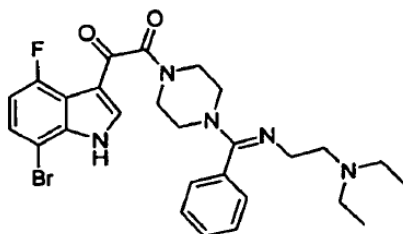
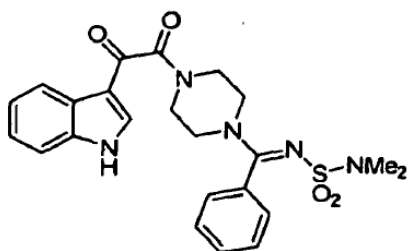
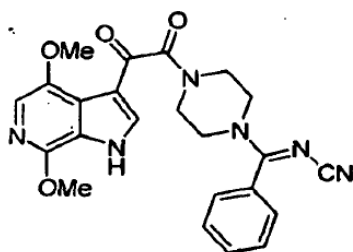
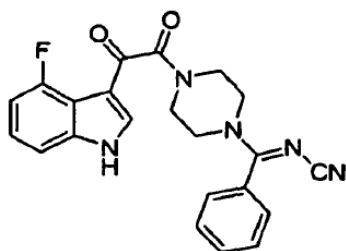
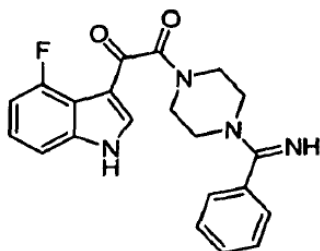
Cuando se administran por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir masa, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de

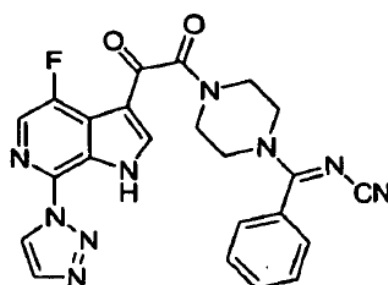
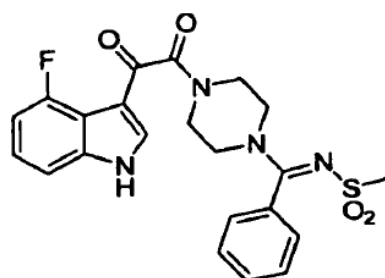
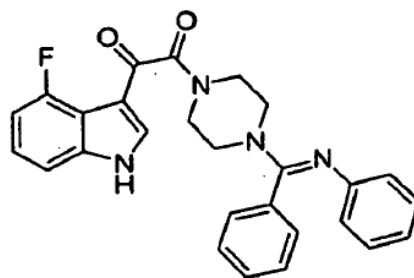
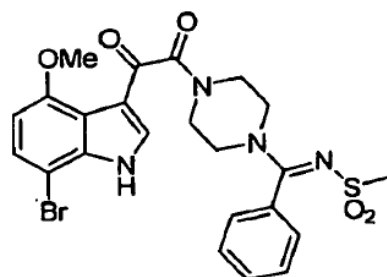
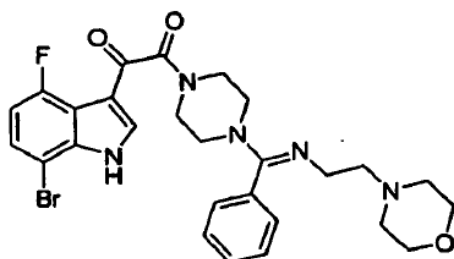
la viscosidad y edulcorantes/agentes aromatizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

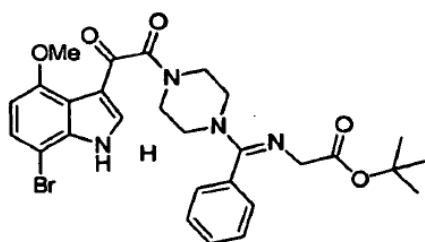
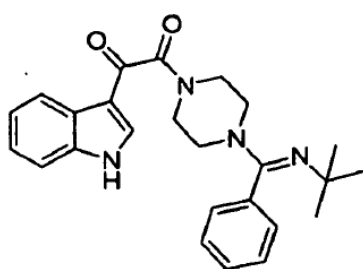
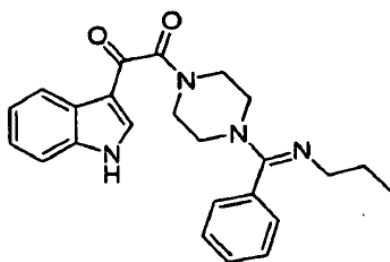
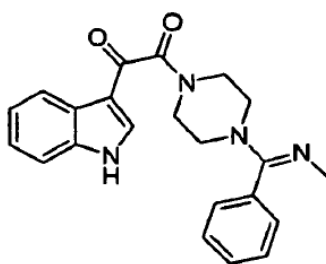
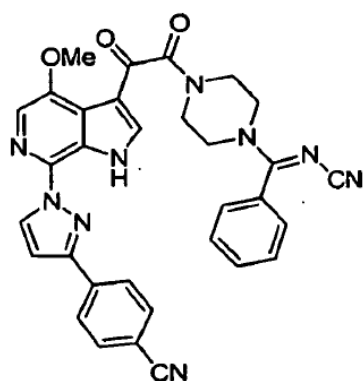
- 5 Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro sódico isotónico, o agentes de suspensión, dispersión o humidificación adecuados, tales como aceites blandos, fijos, incluidos mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.
- 10 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosis de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal oralmente 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 y la frecuencia de las dosis específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplee, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción,
- 15 combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a tratamiento.

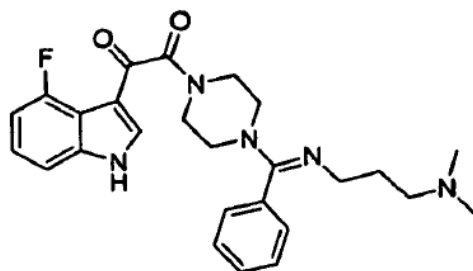
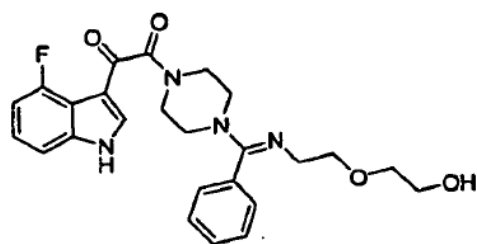
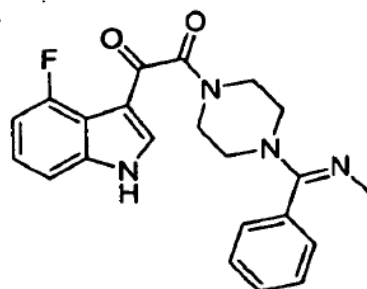
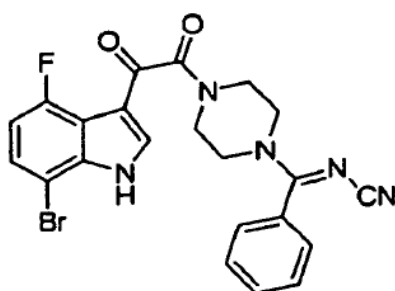
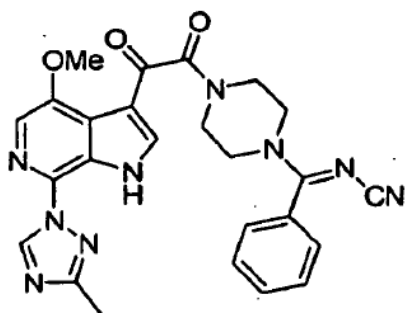
REIVINDICACIONES

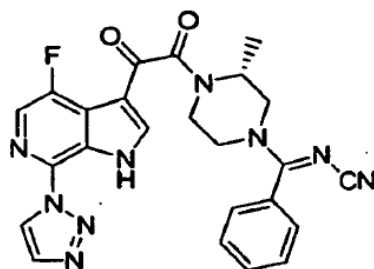
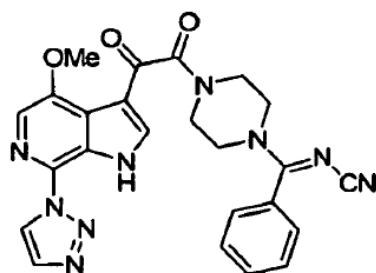
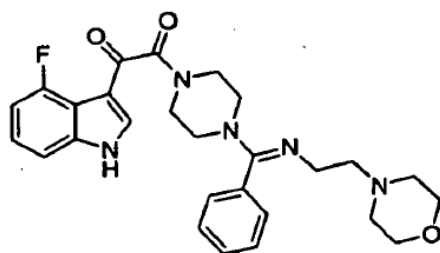
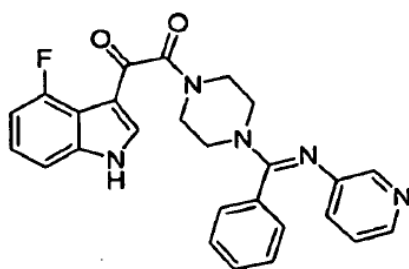
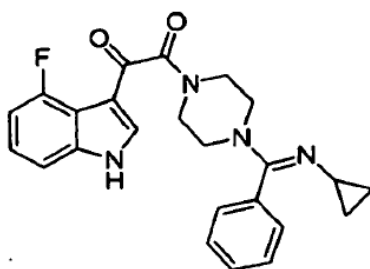
1. Un compuesto de la fórmula siguiente:

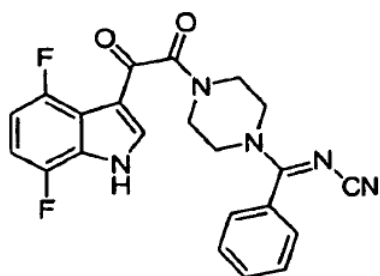
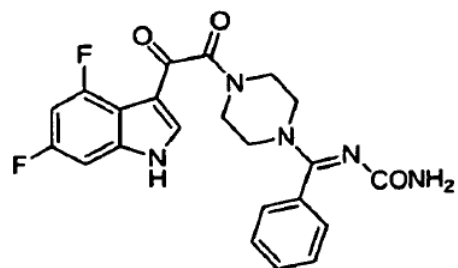
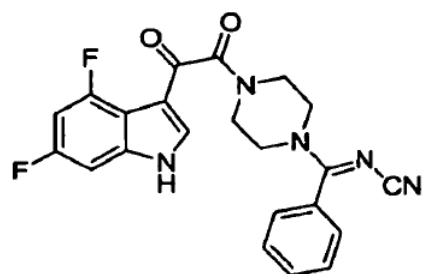
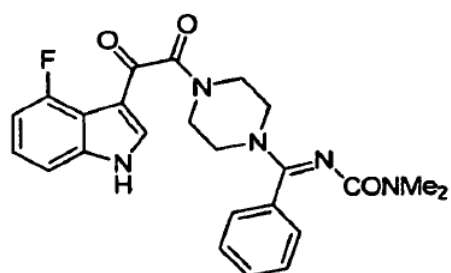
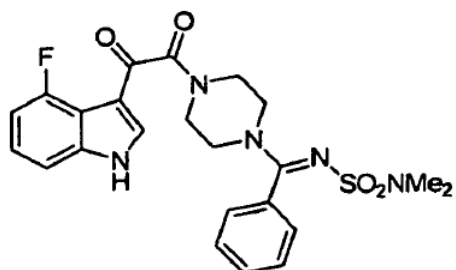


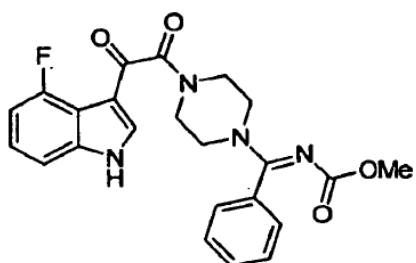
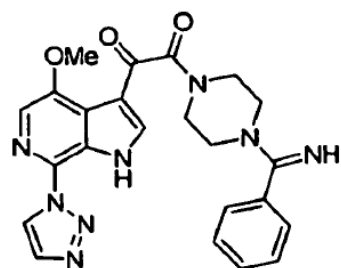
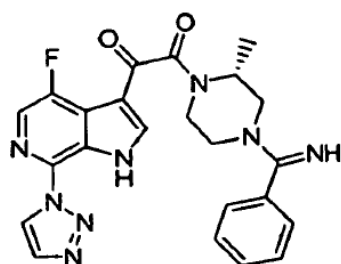
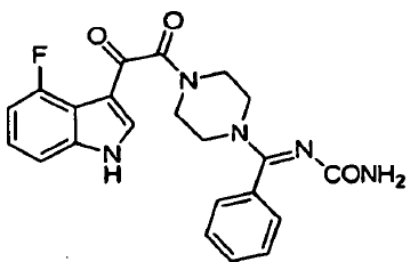
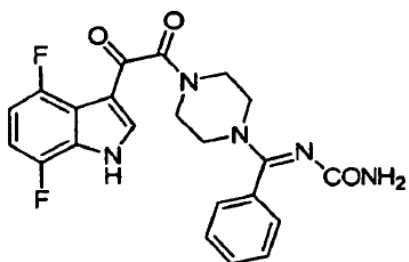


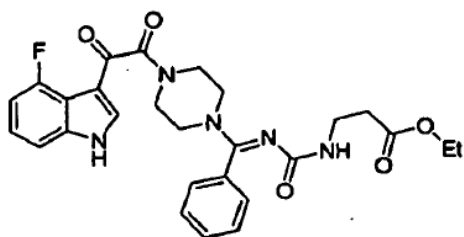
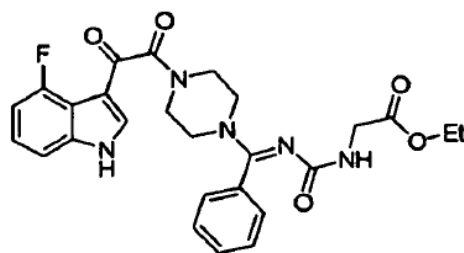
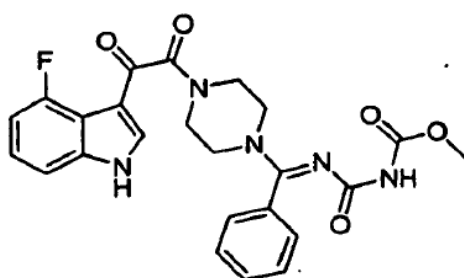
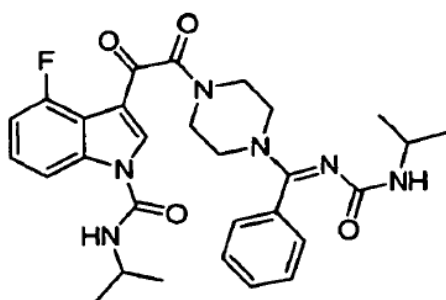
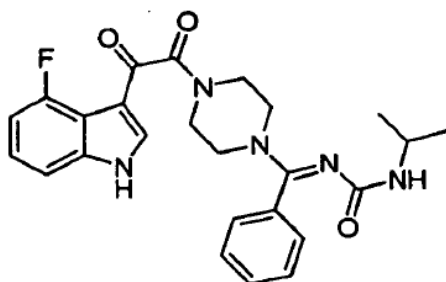


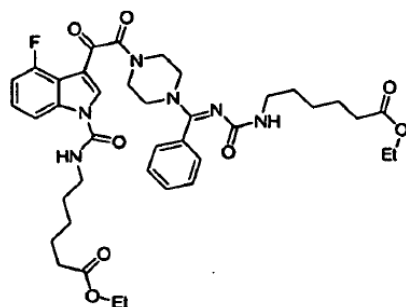
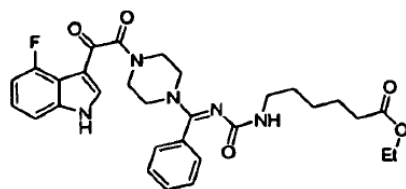
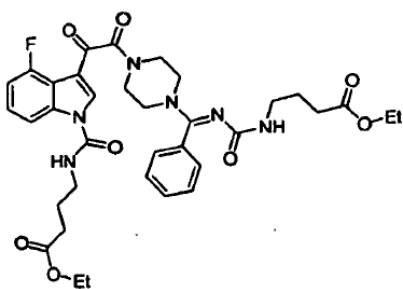
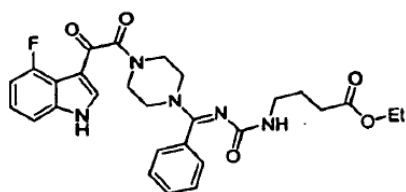
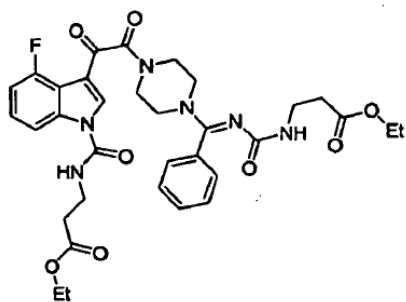


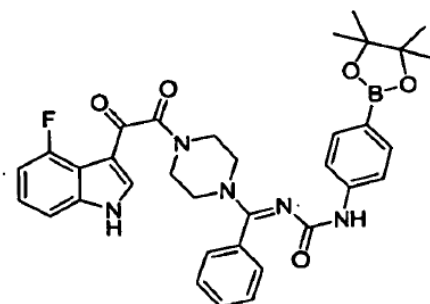
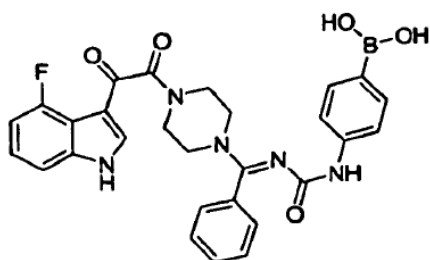
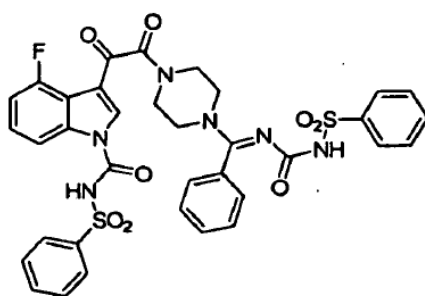
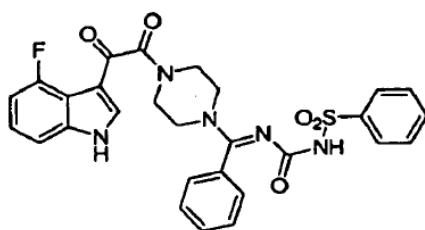
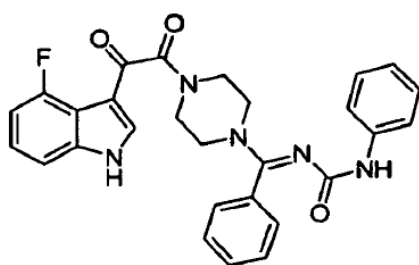


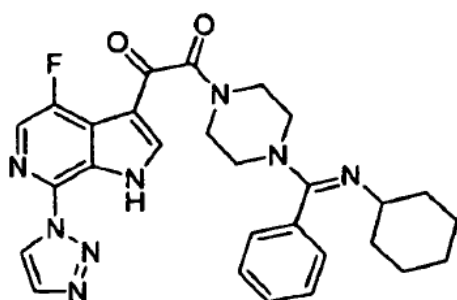
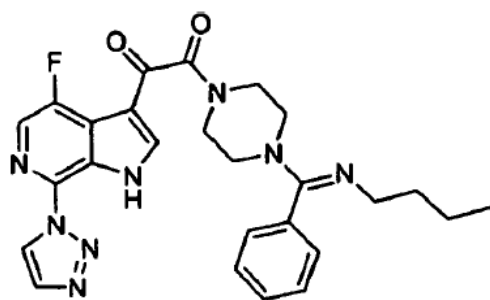
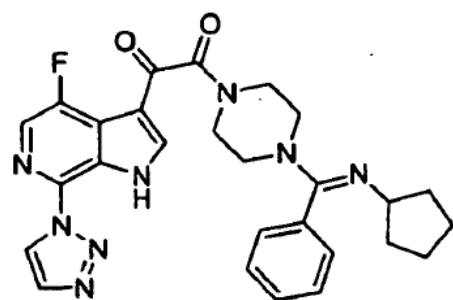
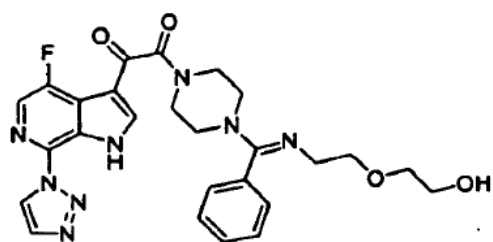
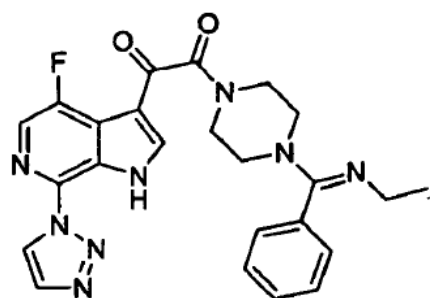


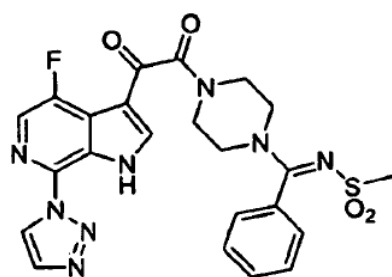
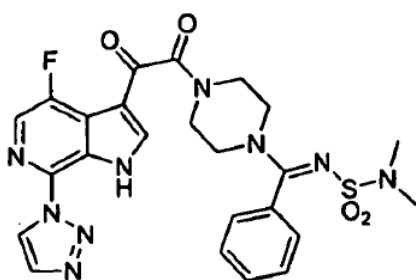
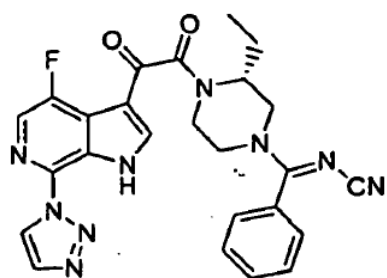
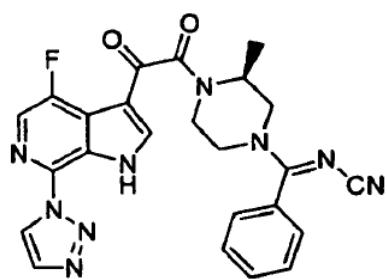
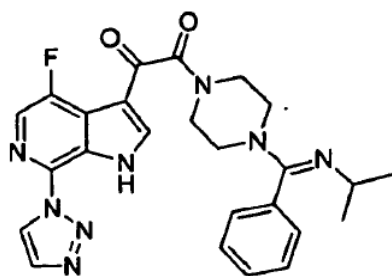


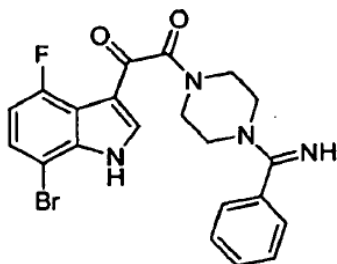
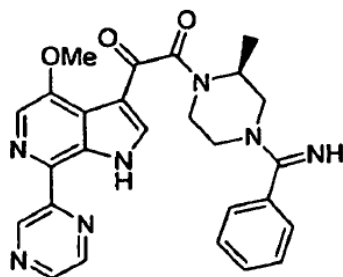
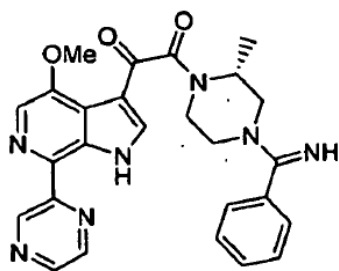
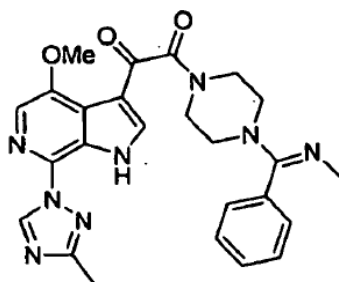
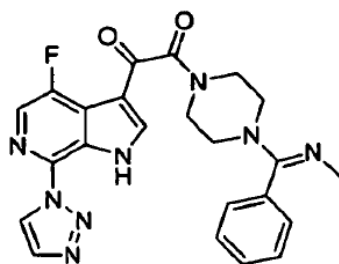


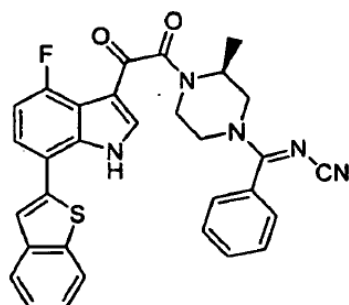
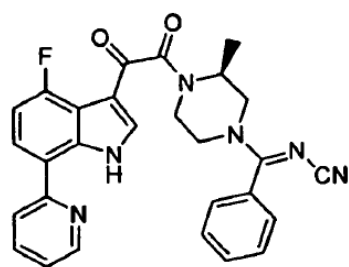
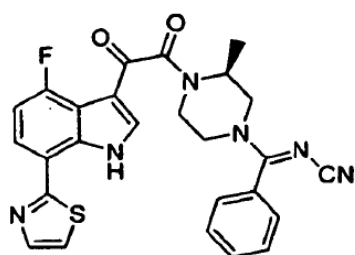
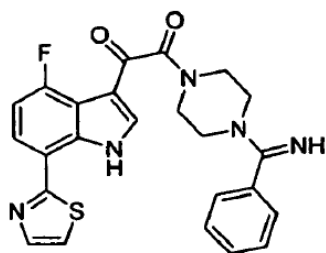
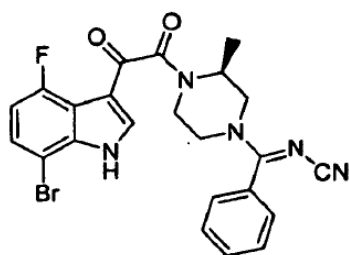


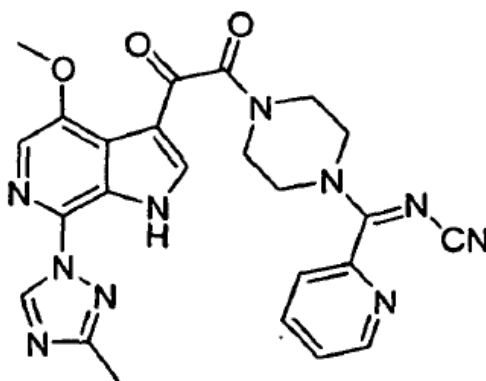
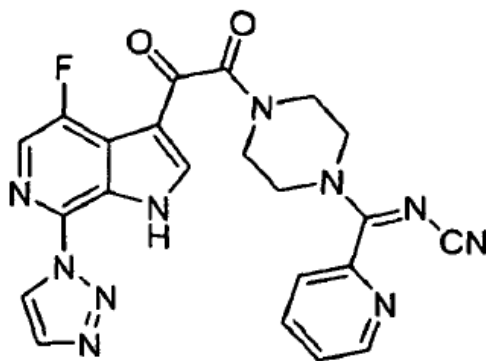
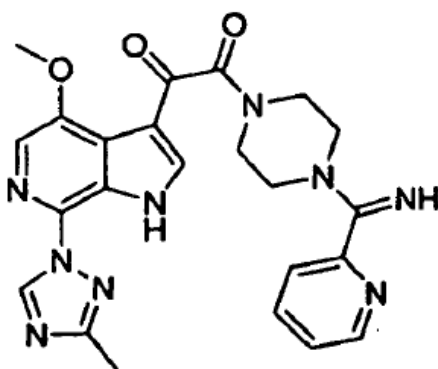
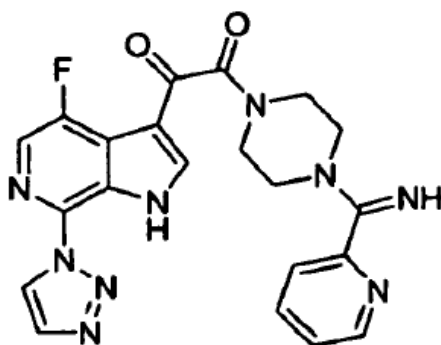












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de un compuesto, incluidas sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 5 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 útil para tratar la infección por VIH, que adicionalmente comprende una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del Sida seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) un agente antiviral frente al SIDA;
- (b) un agente antiinfeccioso;
- (c) un inmunomodulador; y
- 10 (d) Inhibidores de la entrada del VIH.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, incluidas sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en un procedimiento para tratar a un mamífero infectado con un virus.
5. El compuesto de la reivindicación 4, que comprende usar el compuesto según la reivindicación 1, incluidas sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de
- 15 tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: un agente antiviral para el SIDA; un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador y un inhibidor de la entrada del VIH.
6. El compuesto de la reivindicación 4 o 5, en el que dicho virus es VIH.