

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 981**

51 Int. Cl.:

**A61P 31/18** (2006.01) **C07D 251/02** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01) **C07D 241/36** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01) **C07D 471/02** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 241/02** (2006.01)

**C07D 253/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02707413 .7**

96 Fecha de presentación: **02.01.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1363705**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54 Título: **Composición y actividad antiviral de derivados de piperazina azaindoloacética sustituidos**

30 Prioridad:  
**02.02.2001 US 266183 P**  
**23.08.2001 US 314406 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.10.2012**

73 Titular/es:  
**Bristol-Myers Squibb Company**  
**P.O. Box 4000**  
**Princeton NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**WANG, Tao;**  
**ZHANG, Zhongxing;**  
**MEANWELL, Nicholas A.;**  
**KADOW, John F. y**  
**YIN, Zhiwei**

74 Agente/Representante:  
**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 2 387 981 T3

## DESCRIPCIÓN

Composición y actividad antiviral de derivados de piperazina azaindoloacética sustituidos.

**Referencia a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos Número de Serie 60/314.406 presentada el 23 de agosto de 2001 y 60/266.183 presentada el 2 de febrero de 2001.

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y de influencia biológica, sus composiciones farmacéuticas y procedimiento de uso. En particular, la invención se refiere a derivados de azaindol piperazin diamida que poseen actividad viral única. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos útiles para tratamiento de VIH y SIDA.

**Técnica antecedente**

La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un problema médico importante, con una estimación de 33,6 millones de personas infectadas en todo el mundo. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha crecido rápidamente. En 1999, se notificaron 5,6 millones de nuevas infecciones y 2,6 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para tratamiento de VIH incluyen seis inhibidores de transcriptasa inversa (RT) nucleosídicos (zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina y abacavir), tres inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (nevirapina, delavirdina y efavirenz) y seis inhibidores de proteasa peptidomiméticos (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir y lopinavir). Cada uno de estos fármacos solo puede contener transitoriamente la replicación viral si se usan por sí solos. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto sobre la viremia y progresión de enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas de tasas de muerte entre pacientes con SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, de 30 a 50% de los pacientes en última instancia fracasan en terapias de combinación de fármacos. La potencia farmacológica insuficiente, no conformidad, penetración tisular restringida y limitaciones específicas de fármacos dentro de ciertos tipos celulares (por ejemplo la mayoría de los análogos nucleosídicos no pueden fosforilarse en células en reposo) pueden explicar la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y rápida renovación de VIH-1 combinado con la frecuente incorporación de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármacos y fallos de los tratamientos cuando se presentan concentraciones farmacológicas subóptimas (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones y col; Schinazi y col; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren y col; (Ref. 6-14)). Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes anti-VIH que muestren patrones de resistencia definidos y farmacocinética favorable así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones de tratamiento.

Los fármacos para VIH-1 comercializados en la actualidad están dominados por inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos o inhibidores de proteasa peptidomiméticos. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI) han obtenido recientemente un papel crecientemente importante en la terapia de infecciones por VIH (Pedersen & Pedersen, Ref 15). Se han descrito al menos 30 clases diferentes de NNRTI en la bibliografía (De Clercq, Ref. 16) y se han evaluado varios NNRTI en ensayos clínicos. Se han aprobado para su uso clínico dipiridodiazepinona (nevirapina), benzoxazinona (efavirenz) y derivados de bis(heteroaril) piperazina (delavirdina). Sin embargo, el principal inconveniente para el desarrollo y aplicación de NNRTI es la propensión a aparición rápida de cepas resistentes a fármacos, tanto en cultivo celular tisular como en individuos tratados, particularmente los sujetos a monoterapia. En consecuencia, hay un considerable interés en la identificación de NNRTI menos propensos al desarrollo de resistencia (Pedersen & Pedersen, Ref 15).

Se han presentado varios derivados de indol incluyendo indol-3-sulfonas, piperazino indoles, pirazino indoles y derivados de 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzotiazepina como inhibidores de transcriptasa inversa de VIH-1 (Greenlee y col, Ref. 1; Williams y col, Ref. 2; Romero y col, Ref. 3; Font y col, Ref. 17; Romero y col, Ref. 18; Young y col, Ref. 19; Genin y col, Ref. 20; Silvestri y col, Ref. 21). También se han descrito indol 2-carboxamidas como inhibidores de adhesión celular e infección por VIH (Boschelli y col, documento US 5.424.329, Ref. 4). Finalmente se desvelaron productos naturales de indol 3 sustituido (Semicocliodinol A y B, didemetilasterriquinona e isococliodinol) como inhibidores de proteasa de VIH-1 (Fredenhagen y col, Ref. 22). Se desvelan otros derivados de indol que muestran actividad antiviral útil para tratar VIH en el documento PCT WO 00/76521 (Ref. 93). También se desvelan derivados de indol en el documento PCT WO 00/71535 (Ref. 94).

Se han desvelado previamente derivados de aza-indol amida relacionados estructuralmente (Kato y col., Ref. 23; Levacher y col., Ref. 24; Dompe Spa, documento WO-09504742, Ref. 5(a); SmithKline Beecham PLC, WO-09611929, Ref. 5(b); Schering Corp., documento US-05023265, Ref. 5(c)). Sin embargo, estas estructuras difieren de las reivindicadas en el presente documento porque son aza-indol monoamida en lugar de derivados de aza-indol piperazin diamida asimétricos, y no se hace mención del uso de estos compuestos para tratar infecciones virales,

particularmente VIH. También se han desvelado otros azaindoles en Wang y col., Ref. 95. No puede interpretarse que nada de estas referencias desvele o sugiera los nuevos compuestos de la presente invención y su uso para inhibir infección por VIH.

#### Referencias citadas

##### 5 Documentos de patente

1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. Patente de Estados Unidos 5.124.327.
2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase. Patente Europea 530907.
3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. PCT WO 93 /01181.
4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. Patente de Estados Unidos 5.424.329.
5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropyl 7-azaindol-3-ylcarboxyamides as antitussive agents. PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1H-pyrrolopyridine-3-carboxamides. Patente de Estados Unidos 5.023.265.

##### Otras publicaciones

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*, 1989, 246, 1155-1158.
7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. *Quality of Life Research*, 1997, 6, 471-474.
8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. *Antiviral Therapy*, 1997, 2 (Suplemento 3), 61-67.
9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, 6(8), 1049-1061.
10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*, 1997, 5, 129-142.
11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 1997, 2, 261-272.
12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. *Drug Therapy*, 1998, 338, 1281-1292.
13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. *J. Biomed. Sci.*, 1999, 6, 298-305.
14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. *Prog. Drug Res.*, 1998, 51, 1-31.
15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antiviral Chem. Chemother.* 1999, 10, 285-314.
16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, 1998, 38, 153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. *IL. Farmaco*, 1999, 54, 26-45.
17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borras, F. Indoles and pyrazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 963-971.
18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl]amino]-pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1505-1508.
19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-Heterocyclicindole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 491-496.
20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams,

- W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. and Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl) piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5267-5275.
21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A and La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. *Antiviral Chem. Chemother.* 1998, 9, 139-148.
22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and Hug, P. J. Semicochlindinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nardarium*. *Antibiotics*, 1997, 50, 395-401.
23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT<sub>3</sub> (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 1351-1357.
24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-b] pyridine derivatives. *Tetrahedron*, 1991, 47, 429-440.
25. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalyndoies. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209.
26. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106.
27. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-aryl piperazines. *Org. Prep. Proced Int.*, 1976, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethyl-procainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced Int.* 1996, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662.
28. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett.*, 1999, 1, 91-93.
29. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 134-137.
30. Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo [2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4045-4048.
31. Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the C-substituents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine. *J. Het. Chem.*, 1997, 34, 901-907.
32. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its N-oxide. *Synthesis*, 1992, 661-663.
33. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-b]pyridine 7-oxide (1). *J. Het. Chem.*, 1976, 13, 1197-1200.
34. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1-D-D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1258-1261.
35. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. *J. Het. Chem.*, 1994, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Part II, *Heterocycles*, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Über 4-merkaptoverbindungen des 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283 (11), 22-34.
36. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P.; Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo [4,5-b]pyridine system. *Synth. Comm.*, 1992, 22, 2349-2355.
37. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.

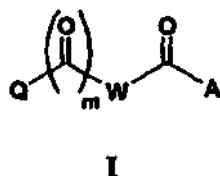
38. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R. J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. *Org. Prep. Proced Int.*, 1991, 23, 627-631.
39. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, 1993, 49, 7337-7352.
- 5 40. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, 1994, 68, 654-660.
41. Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis" 2<sup>a</sup> Ed., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Alemania, 1994.
- 10 42. Albericio, F. y col. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9678.
43. Knorr, R. y col. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1927.
44. (a) Jaszay Z. M. y col. *Synth. Commun.*, 1998 28, 2761 and references cited therein; (b) Bernasconi, S. y col. *Synthesis*, 1980, 385.
- 15 45. (a) Jaszay Z. M. y col. *Synthesis*, 1989, 745 and references cited therein; (b) Nicolaou, K. C. y col. *Angew. Chem. Int. Ed* 1999, 38, 1669.
46. Ooi, T. y col. *Synlett.* 1999, 729.
47. Ford, R. E. y col. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 538.
48. (a) Yeung, K.-S. y col. Bristol-Myers Squibb Unpublished Results. (b) Wang, W. y col. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2501.
- 20 49. Brook, M. A. y col. *Synthesis*, 1983, 201.
50. Yamazaki, N. y col. *Tetrahedron Lett.* 1972, 5047.
51. Barry A. Bunin "The Combinatorial Index" 1998 Academic Press, San Diego / London pages 78-82.
52. Richard C. Larock *Comprehensive Organic Transformations* 2<sup>a</sup> Ed. 1999, John Wiley and Sons Nueva York.
53. M.D. Mullican et.al. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2186-2194.
- 25 54. *Protective groups in organic synthesis* 3rd ed. / Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts. Nueva York: Wiley, 1999.
55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M. *The principles of heterocyclic Chemistry* Nueva York: Academic Press, 1968
56. Paquette, Leo A. *Principles of modern heterocyclic chemistry* Nueva York: Benjamin.
- 30 57. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.; *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds* 1 st ed. Oxford (Oxfordshire) ; Nueva York: Pergamon Press, 1984. 8 v.
58. Katritzky, Alan R. *Handbook of heterocyclic* 1st ed Oxford (Oxfordshire) ; Nueva York: Pergamon Press, 1985.
59. Davies, David I *Aromatic Heterocyclic* Oxford; Nueva York: Oxford University Press, 1991.
- 35 60. Ellis, G. P. *Synthesis of fused Chichester [Sussex]* ; Nueva York: Wiley, c1987-c1992. *Chemistry of heterocyclic compounds* ; v. 47.
61. Joule, J. A Mills, K. ,Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry* , 3rd ed London ; Nueva York Chapman & Hall, 1995.
62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W. , Scriven, Eric F. V. *Comprehensive heterocyclic chemistry II: a review of the literature* 1982-1995.
- 40 63. *The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds* 1<sup>a</sup> ed. Oxford ; Nueva York: Pergamon, 1996. 11 v. in 12: ill. ; 28 cm.
64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried. *The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications* Stuttgart; Nueva York: G. Thieme, 1995.
65. Grimmett, M. R. *Imidazole and benzimidazole Synthesis* London; San Diego: Academic Press, 1997.

66. Advances in heterocyclic chemistry. Publicado en Nueva York by Academic Press, starting in 1963- present.
67. Gilchrist, T. L. (Thomas Lonsdale) Heterocyclic chemistry 3rd ed. Harlow, Essex: Longman, 1997.414 p.: ill. ; 24 cm.
68. Farina, Vittorio; Roth, Gregory P. Recent advances in the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53.
- 5 69. Farina, Vittorio; Krishnamurthy, Venkat; Scott, WilliamJ.The Stille reaction ; Org. React. (N.Y.)(1997), 50, 1-652.
70. Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524.
71. Norio Miyaura and Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457.
72. Home, D.A. Heterocycles 1994, 39, 139.
73. Kamitori, Y. et.al. Heterocycles, 1994, 37(1), 153.
- 10 74. Shawali, J. Heterocyclic Chem. 1976, 13, 989.
75. a) Kende, A.S. y col. Org. Photochem. Synth. 1972, 1, 92. b) Hanks, L.V.; Biochem. Prep. 1966, 11, 63. c) Synth. Meth. 22, 837.
76. Hulton et. al. Synth. Comm. 1979, 9, 789.
77. Pattanayak, B.K. et.al. Indian J. Chem. 1978, 16, 1030.
- 15 78. Chemische Berichte 1902, 35, 1545.
79. Chemische Berichte Ibid 1911, 44, 493.
80. Moubarak, I., Vessiere, R. Synthesis 1980, Vol. 1, 52-53.
81. Ind J. Chem. 1973, 11, 1260.
82. Roomi et.al. Can J. Chem. 1970, 48, 1689.
- 20 83. Sorrel, T.N. J. Org. Chem. 1994, 59, 1589.
84. Nitz, T.J. et. al. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.
85. Bowden, K. et.al. J. Chem. Soc. 1946, 953.
86. Nitz, T.J. et. al. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.
87. Scholkopf et. al. Angew. Int. Ed Engl. 1971, 10(5), 333.
- 25 88. (a) Behun, J. D.; Levine, R. J. Org. Chem. 1961, 26, 3379. (b) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6419-6422. (c) Jenneskens, L. W.; Mahy, J.; den Berg, E. M. M. de B.-v.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1995, 114, 97.
- 30 89. Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. J. Org. Chem., 1999, 64, 7661-7662.
90. (a) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. Org. Prep. Proced Int. 1996, 28, 470-474. (b) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. J. Org. Chem., in press.
- 35 91. Masuzawa, K.; Kitagawa, M.; Uchida, H. Bull Chem. Soc. Jpn. 1967, 40, 244-245.
92. Furber, M.; Cooper, M. E.; Donald, D. K. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1351-1354.
93. Blair, W. S. y col, PCT WO 00/76521 publicada el 21 de diciembre de 2000.
94. Mavunkel, B. J. y col, PCT WO 00/71535 publicada el 30 de noviembre de 2000.
95. Wang, T. y col, PCT WO 01/62255 publicada el 30 de agosto de 2001.
- 40 96. Wallace y col., PCT WO 02/04440 publicada el 17 de enero de 2002.

**Descripción resumida de la invención**

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

- 5 La invención se refiere a compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en la que:

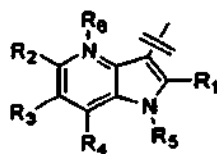
Q es



- 10 y entonces  $R^2$  está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metoxi; y

$R_3$  es hidrógeno;

o Q es:



y  $R^2$  es halógeno o hidrógeno y  $R^3$  es hidrógeno;

- 15  $R^4$  es B;

B está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo sustituido, heteroarilo sustituido y  $C(O)R^7$  en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido y fenilo está sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

- 20 F está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), tioalcoxi ( $C_{1-6}$ ), ciano, halógeno, carbonilo, bencilo,  $-NR^{42}C(O)$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-NR^{42}C(O)$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-NR^{42}C(O)$ -arilo,  $-NR^{42}C(O)$ -heteroarilo,  $-NR^{42}C(O)$ -heteroalíclico, un N-amido cíclico,  $-NR^{42}S(O)_2$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-NR^{42}S(O)_2$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-NR^{42}S(O)_2$ -arilo,  $-NR^{42}S(O)_2$ -heteroarilo,  $-NR^{42}S(O)_2$ -heteroalíclico,  $-S(O)_2NR^{42}R^{43}$ ,  $NR^{42}R^{43}$ , alquil ( $C_{1-6}$ ) $C(O)NR^{42}R^{43}$ ,  $C(O)NR^{42}R^{43}$ ,  $NHC(O)NR^{42}R^{43}$ ,  $OC(O)NR^{42}R^{43}$ ,  $NHC(O)OR^{54}$ , alquil ( $C_{1-6}$ ) $NR^{42}R^{43}$ ,  $COOR^{54}$  y alquil ( $C_{1-6}$ ) $COOR^{54}$  en la que dicho alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G;

- 25 G está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), tioalcoxi ( $C_{1-6}$ ), tioarilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, bencilo,  $-NR^{48}C(O)$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-NR^{48}C(O)$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-NR^{48}C(O)$ -arilo,  $-NR^{48}C(O)$ -heteroarilo,  $-NR^{48}C(O)$ -heteroalíclico, un N-amido cíclico,  $-NR^{48}S(O)_2$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-NR^{48}S(O)_2$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-NR^{48}S(O)_2$ -arilo,  $-NR^{48}S(O)_2$ -heteroarilo,  $-NR^{48}S(O)_2$ -heteroalíclico, sulfonilo,  $-S(O)_2NR^{48}R^{49}$ ,  $NR^{48}R^{49}$ ,  $(C_{1-6})$ alquilo  $C(O)NR^{48}R^{49}$ ,  $C(O)NR^{48}R^{49}$ ,  $NHC(O)NR^{48}R^{49}$ ,  $OC(O)NR^{48}R^{49}$ ,  $NHC(O)OR^{54}$ , alquil ( $C_{1-6}$ ) $NR^{48}R^{49}$ ,  $COOR^{54}$  y alquil ( $C_{1-6}$ ) $COOR^{54}$ ;

$R^1$  es hidrógeno;

m es 2;

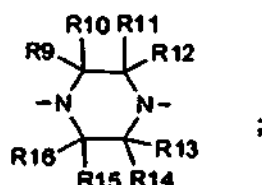
- 35  $R^5$  es hidrógeno;

$R^6$  no existe;

$R^7$  está seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

- 5 A está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que heteroarilo es piridinilo, furanilo o tienilo; y dicho fenilo o dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos del amino, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, o halógeno iguales o diferentes;

-W- es



cada uno de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es hidrógeno; y

- 10 cada uno de  $R^{15}$  y  $R^{16}$  es independientemente hidrógeno o metilo con la condición de que sólo uno sea metilo;

$R^{42}$  y  $R^{43}$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o  $R^{42}$  y  $R^{43}$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroarilo o un anillo heteroalíclico que puede contener hasta 2 heteroátomos más seleccionados entre N, O, S(O) $_{m'}$ , en la que  $m'$  es 0, 1 ó 2; y en la que dicho alquilo ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G;

- 15  $R^{48}$  y  $R^{49}$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), alcoxi ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), alilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico o  $R^{48}$  y  $R^{49}$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroarilo o un anillo heteroalíclico que puede contener hasta dos heteroátomos más seleccionados entre N, O, S(O) $_{m'}$ , en la que  $m'$  es 0, 1 ó 2;

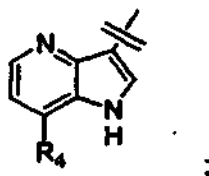
$R^{54}$  está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en: amino, OH y NR $^{55}$ R $^{56}$ ;

- 25  $R^{54'}$  está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho alquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en: amino, OH y NR $^{55}$ R $^{56}$ ;

- 30  $R^{55}$  y  $R^{56}$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ) o cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ).

Un grupo de compuestos preferidos de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

Q es



$R^4$  es B;

- 35 A es Fenilo o 2-piridilo;

B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

Los más preferidos entre este grupo de compuestos preferidos son aquellos en los que  $R^4$  es B;

- 40 A es Fenilo o 2-piridilo y B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

Compuestos en los que B es heteroarilo, en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F reivindicado;

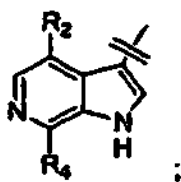
- 5 Los grupos preferidos para B cuando B es heteroarilo están seleccionados entre el grupo que consiste en tiazol, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, furilo, tienilo, oxazol, oxadiazol, tiadiazol, pirimidina, pirazol, triazina, triazol, tetrazol, piridilo, en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

- 10 Cuando B es heteroarilo, los más preferido es cuando dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo, N-amido cíclico; entre los más preferidos, B es tienilo y cuando B es tienilo, lo más preferido es cuando el tienilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo, N-amido cíclico;

e incluso más preferido es cuando el tienilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo, N-amido cíclico;

- 20 Un grupo adicional de compuestos preferidos de Formula I son, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que,

Q es



R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metoxi;

- 25 R<sup>4</sup> es B;

B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

Son más preferidos compuestos en los que A es Fenilo o 2-piridilo;

Lo más preferido para B es como se ha descrito anteriormente.

- 30 Los grupos preferidos para B cuando B es heteroarilo están seleccionados entre el grupo que consiste en tiazol, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, furilo, tienilo, oxazol, oxadiazol, tiadiazol, pirimidina, pirazol, triazina, triazol, tetrazol, piridilo, en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

- 35 Cuando B es heteroarilo, es más preferido cuando dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo, N-amido cíclico;

- 40 entre los más preferidos B es tienilo, pirazol, o un heteroarilo de seis miembros que contiene nitrógenos de dos anillos, y cuando B es uno de estos grupos más preferidos está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo, N-amido cíclico;

- 45 e incluso más preferido es cuando dicho está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, NHC(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo, N-amido cíclico;

Otra realización de un aspecto preferido de la invención son compuestos de Fórmula I, incluyendo sales

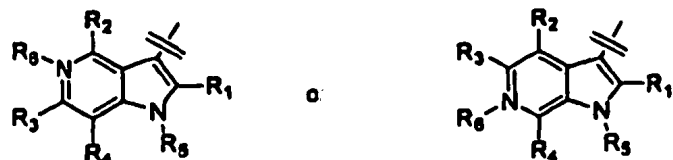
farmacéuticamente aceptables de los mismos,

A está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo en el que dicho heteroarilo está seleccionado entre piridinilo, furanilo y tienilo, y dicho fenilo o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos del amino, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno iguales o diferentes;

- 5 cada uno de R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es hidrógeno; y

cada uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno o metilo con la condición de que sólo uno sea metilo.

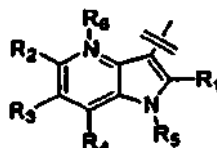
Q es



y después R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metoxi; y

- 10 R<sub>3</sub> es hidrógeno;

O Q es:



y R<sup>2</sup> es halógeno o hidrógeno y R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es B; y

- 15 F está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxi, heteroarilo, heteroalíclico, metoxi, metiltioalcoxi, halógeno, carbonilo, C(O)NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, -NR<sup>42</sup>C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>42</sup>C(O)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NR<sup>42</sup>C(O)-arilo, -NR<sup>42</sup>C(O)-heteroarilo, -NR<sup>42</sup>C(O)-heteroalíclico, un N-amido cíclico, -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-aril-NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-heteroalíclico, NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup> COOH;

- 20 G está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), tioalcoxi (C<sub>1-6</sub>), tioariloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, bencilo, -NR<sup>48</sup>C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>48</sup>C(O)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NR<sup>48</sup>C(O)-arilo, -NR<sup>48</sup>C(O)-heteroarilo, -NR<sup>48</sup>C(O)-heteroalíclico, un N-amido cíclico, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>1-6</sub>), NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-arilo, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-heteroalíclico, sulfonilo, -S(O)<sub>2</sub> NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, (C<sub>1-6</sub>)alquilo C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, NHC(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, OC(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, NHC(O)OR<sup>54</sup>, alquil (C<sub>1-6</sub>)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, COOR<sup>54</sup> y alquil (C<sub>1-6</sub>)COOR<sup>54</sup>;

- 25 R<sup>7</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

- 30 R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico o R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroarilo o un anillo heteroalíclico que puede contener hasta dos heteroátomos más seleccionados entre N, O, S(O)<sub>m</sub>, en la que m' es 0, 1 ó 2; y en la que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), (C<sub>2-6</sub>)alqueno, (C<sub>3-7</sub>) cicloalqueno, (C<sub>2-6</sub>)alquino, arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G;

- 35 R<sup>48</sup> y R<sup>49</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico o R<sup>48</sup> y R<sup>49</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroarilo o un anillo heteroalíclico que puede contener hasta dos heteroátomos más seleccionados entre N, O, S(O)<sub>m</sub>, en la que m' es 0, 1 ó 2;

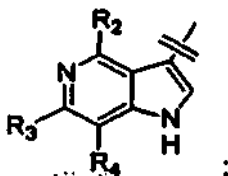
- 40 R<sup>54</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en: amino, OH y NR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>;

R<sup>54'</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en: amino, OH y NR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>;

- 5 R<sup>55</sup> y R<sup>56</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>).

Un grupo adicional de compuestos preferidos es aquel en el que:

Q es



- 10 R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno o metoxi;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es B

B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

- 15 Un aspecto prefijado final de la invención son compuestos representados en la Tabla 2 o la Tabla 4 de la sección de biología.

Una realización adicional es un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de mamíferos infectados con un virus, en la que dicho virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I.

- 20 Una realización adicional es un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de mamíferos infectados con un virus, tal como VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I junto con una cantidad antivírica eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) un agente antivírico del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador, y (d) inhibidores de entrada del VIH.

## 25 Descripción detallada de la invención

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

## DEFINICIONES

- 30 El término "alquilo C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones (a menos que se especifique otra cosa) se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

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

- 35 Un grupo "arilo" se refiere a grupos monocíclicos con todo carbono o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de pi-electrones conjugado completamente. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido el grupo o los grupos sustituidos son preferiblemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en la que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y, combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

- 45 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillos monocíclicos o condensados (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tienen en el anillo o los anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tienen un

sistema de pi-electrones completamente conjugado. Se ha de observar que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo de partida si dicho N-óxido es químicamente posible como se conoce en la técnica. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triaziniltriadiazina, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando están sustituidos, el grupo o los grupos sustituidos están seleccionados preferiblemente entre uno o más de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicloxi, tihidroxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalíclicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y  $-NR^xR^y$ , en la que  $R^x$  y  $R^y$  son como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo de anillos monocíclicos o condensados que tienen en el anillo o los anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de pi-electrones completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclico son azetidínilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidínilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituidos están seleccionados preferiblemente entre uno o más de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicloxi, tihidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalíclicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y  $-NR^xR^y$ , en la que  $R^x$  y  $R^y$  son como se han definido anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un grupo "tioheteroalícicloxí" se refiere a un grupo heteroalícíclico-S- con heteroalícíclico, como se define en el presente documento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se conoce en la técnica que los átomos de nitrógeno en los sistemas heteroarilos pueden ser "partícipes en un enlace doble del anillo heteroarilo", y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillos de cinco miembros. Esto indica si los nitrógenos pueden estar sustituidos como se entenderá por los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente invención se basan en los principios generales conocidos de enlace químico. Se entenderá que las reivindicaciones no incluyen estructuras que se sepa que son inestables o que no puedan existir en base a la bibliografía.

- 20 Las sales y profármacos fisiológicamente aceptables de compuestos desvelados en el presente documento están dentro del alcance de esta invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las obtenidas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con dichos contraponos 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 (por ejemplo, alquilaminas hidroxil-sustituidas, tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases tales como piperidina o morfina.

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

- 40 La presente invención 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 eficazmente, en periodos de pre-exposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades eficaces de los antivirales, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas de SIDA, tales como los de la siguiente tabla.

#### Antivirales

| Nombre del fármaco              | Fabricante     | Indicación                                                                                   |
|---------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 097                             | Hoechst/Bayer  | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa<br>inversa (RT) no nucleosídico) |
| Amprenivir<br>141 W94<br>GW 141 | Glaxo Wellcome | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de proteasa)                                   |

| Nombre del fármaco                                                     | Fabricante                                                       | Indicación                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Abacavir (1592U89)<br>GW 1592                                          | Glaxo Wellcome                                                   | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de RT)       |
| Acemannan                                                              | Carrington Labs (Irving, TX)                                     | ARC                                                        |
| Aciclovir                                                              | Burroughs Wellcome                                               | Infección por VIH, SIDA,<br>ARC, en combinación con AZT    |
| AD-439                                                                 | Tanox Biosystems                                                 | Infección por VIH, SIDA,<br>ARC                            |
| AD-519                                                                 | Tanox Biosystems                                                 | Infección por VIH, SIDA,<br>ARC                            |
| Adefovir dipivoxil<br>AL-721                                           | Gilead Sciences<br>Ethigen<br>(Los Angeles, CA)                  | Infección por VIH,<br>ARC, PGL<br>seropositivo, SIDA       |
| Interferón Alfa                                                        | Glaxo Wellcome                                                   | Sarcoma de Kaposi,<br>VIH en combinación con Retrovir      |
| Ansamicina<br>LM 427                                                   | Adria Laboratories<br>(Dublín, OH)<br>Erbamont<br>(Stamford, CT) | ARC                                                        |
| Anticuerpo que<br>Neutraliza Interferón alfa<br>aberrante lábil por pH | Advanced Biotherapy<br>Concepts<br>(Rockville, MD)               | SIDA, ARC                                                  |
| AR177                                                                  | Aronex Pharm                                                     | Infección por VIH, SIDA,<br>ARC                            |
| Beta-fluoro-ddA                                                        | Nat'l Cancer Institute                                           | Enfermedades relacionadas con<br>SIDA                      |
| BMS-232623<br>(CGP-73547)                                              | Bristol-Myers Squibb/<br>Novartis                                | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de proteasa) |
| BMS-234475<br>(CGP-61755)                                              | Bristol-Myers Squibb/<br>Novartis                                | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de proteasa) |
| CI-1012                                                                | Warner-Lambert                                                   | Infección por VIH-1                                        |
| Cidofovir                                                              | Gilead Science                                                   | Retinitis por CMV, herpes, papillomavirus                  |
| Curdlan sulfato                                                        | AJI Pharma USA                                                   | Infección por VIH                                          |
| Inmunoglobina de<br>citomegalovirus                                    | MedImmune                                                        | retinitis por CMV                                          |
| Cytovene                                                               | Syntex                                                           | CMV                                                        |
| Ganciclovir                                                            |                                                                  | con riesgo para la vista,<br>retinitis por                 |

| Nombre del fármaco                                                                                    | Fabricante                               | Indicación                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                       |                                          | CMV periférica                                                                                  |
| Delaviridina                                                                                          | Pharmacia-Upjohn                         | Infección por VIH, SIDA, ARC<br>(inhibidor de RT)                                               |
| Dextran Sulfato                                                                                       | Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón) | SIDA, ARC, seropositivo asintomático                                                            |
| ddC<br>Dideoxicitidina                                                                                | Hoffman-La Roche                         | Infección por VIH, SIDA, ARC                                                                    |
| ddl<br>Dideoxiinosina                                                                                 | Bristol-Myers Squibb                     | Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T                                           |
| DMP-450                                                                                               | AVID<br>(Camden, NJ)                     | Infección por VIH, SIDA, ARC<br>(inhibidor de proteasa)                                         |
| Efavirenz<br>(DMP 266)                                                                                | DuPont Merck                             | Infección por VIH, SIDA, ARC<br><br>(inhibidor de RT no nucleosídico)                           |
| (-)-6-cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE |                                          |                                                                                                 |
| EL10                                                                                                  | Elan Corp, PLC<br>(Gainesville, GA)      | Infección por VIH                                                                               |
| Famciclovir                                                                                           | Smith Kline                              | herpes zoster, herpes simple                                                                    |
| FTC                                                                                                   | Emory University                         | Infección por VIH, SIDA, ARC<br><br>(inhibidor de transcriptasa inversa)                        |
| GS 840                                                                                                | Gilead                                   | Infección por VIH, SIDA, ARC<br>(inhibidor de transcriptasa inversa)                            |
| HBV097                                                                                                | Hoechst Marion Roussel                   | Infección por VIH, SIDA, ARC<br>(inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)            |
| Hipericina                                                                                            | VIMRx Pharm.                             | Infección por VIH, SIDA, ARC                                                                    |
| Interferón Beta Recombinante Humano                                                                   | Triton Biosciences<br>(Alameda, CA)      | SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC                                                                    |
| Interferón alfa-n3                                                                                    | Interferon Sciences                      | ARC, SIDA                                                                                       |
| Indinavir                                                                                             | Merck                                    | Infección por VIH, SIDA, ARC, seropositivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC |
| ISIS 2922                                                                                             | ISIS Pharmaceuticals                     | retinitis por CMV                                                                               |

| Nombre del fármaco                           | Fabricante                           | Indicación                                                                                  |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| KNI-272                                      | Nat'l Cancer Institute               | enfermedades asociadas con VIH                                                              |
| Lamivudina, 3TC                              | Glaxo Wellcome                       | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de transcriptasa inversa),<br>también con AZT |
| Lobucavir                                    | Bristol-Myers Squibb                 | infección por CMV                                                                           |
| Nelfinavir                                   | Agouron<br>Pharmaceuticals           | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de proteasa)                                  |
| Nevirapina                                   | Boeheringer<br>Ingelheim             | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de RT)                                        |
| Novapren                                     | Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)     | Inhibidor de VIH                                                                            |
| Secuencia<br>Octapeptídica de<br>Péptido T   | Peninsula Labs<br>(Belmont, CA)      | SIDA                                                                                        |
| Fosfonoformato<br>Trisódico                  | Astra Pharm.<br>Products, Inc.       | retinitis por CMV, infección por<br>VIH, otras infecciones por CMV                          |
| PNU-140690                                   | Pharmacia Upjohn                     | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de proteasa)                                  |
| Probucol                                     | Vyrex                                | Infección por VIH, SIDA                                                                     |
| RBC-CD4                                      | Sheffield Med.<br>Tech (Houston, TX) | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC                                                             |
| Ritonavir                                    | Abbott                               | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de proteasa)                                  |
| Saquinavir                                   | Hoffmann-<br>LaRoche                 | Infección por VIH,<br>SIDA, ARC<br>(inhibidor de proteasa)                                  |
| Estavudina; d4T<br>Dideshidrodesoxi-timidina | Bristol-Myers Squibb                 | Infección por VIH, SIDA,<br>ARC                                                             |
| Valaciclovir                                 | Glaxo Wellcome                       | Infecciones por CMV y VHS genital                                                           |
| Virazol                                      | Viratek/ICN                          | Seropositivo asintomático,                                                                  |
| Ribavirina                                   | (Costa Mesa, CA)                     | LAS, ARC                                                                                    |
| VX-478                                       | Vertex                               | Infección por VIH, SIDA,<br>ARC                                                             |
| Zalcitabina                                  | Hoffmann-LaRoche                     | Infección por VIH, SIDA,<br>ARC, con AZT                                                    |
| Zidovudina; AZT                              | Glaxo Wellcome                       | Infección por VIH, SIDA,<br>ARC, sarcoma de Kaposi,<br>en combinación con otras terapias    |

| INMUNOMODULADORES                                                                 |                                                      |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Nombre del fármaco                                                                | Fabricante                                           | Indicación                                      |
| AS-101                                                                            | Wyeth-Ayerst                                         | SIDA                                            |
| Bropirimina                                                                       | Pharmacia Upjohn                                     | SIDA Avanzado                                   |
| Acemannan                                                                         | Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)                   | SIDA, ARC                                       |
| CL246.738                                                                         | American Cyanamid Lederle Labs                       | SIDA, sarcoma de Kaposi                         |
| EL 10                                                                             | Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)                     | infección por VIH                               |
| FP-21399                                                                          | Fuki ImmunoPharm                                     | Bloquea la fusión de VIH con linfocitos CD4+    |
| Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Granulocitos                       | Genetics Institute Sandoz                            | SIDA                                            |
| Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Granulocitos                       | Hoechst-Roussel<br>Immunex                           | SIDA                                            |
| Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Granulocitos                       | Schering-Plough                                      | SIDA,<br>combinación con<br>AZT                 |
| Inmunostimulador de Partícula de Núcleo de VIH                                    | Rorer                                                | VIH seropositivo                                |
| IL-2                                                                              | Cetus                                                | SIDA, en combinación con AZT                    |
| Interleucina-2<br>IL-2                                                            | Hoffman-LaRoche                                      | SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT          |
| Interleucina-2<br>IL-2                                                            | Immunex<br>Chiron                                    | SIDA, aumento de los recuentos celulares de CD4 |
| Interleucina-2<br>Inmunoglobulina Intravenosa (humana)                            | Cutter Biological (Berkeley, CA)                     | SIDA pediátrico, en combinación con AZT         |
| IMREG-1                                                                           | Imreg<br>(Nueva Orleans, LA)                         | SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL               |
| IMREG-2                                                                           | Imreg<br>(Nueva Orleans, LA)                         | SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL               |
| Imutiol Dietil Ditio Carbamato                                                    | Merieux Institute                                    | SIDA, ARC                                       |
| Interferón Alfa-2                                                                 | Schering Plough                                      | sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA                 |
| Metionina-enkefalina<br>MTP-PE                                                    | TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)<br>Ciba-Geigy Corp. | SIDA, ARC<br>sarcoma de Kaposi                  |
| Muramil-Tripéptido<br>Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Granulocitos | Amgen                                                | SIDA, en combinación con AZT                    |
| Remune                                                                            | Immune Response Corp.                                | Inmunoterapéutico                               |

| Nombre del fármaco                         | Fabricante                                          | Indicación                                             |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| rCD4                                       | Genentech                                           | SIDA, ARC                                              |
| CD4 Humano Soluble<br>híbridos de rCD4-IgG |                                                     | SIDA, ARC                                              |
| CD4 Humano Soluble<br>Recombinante         | Biogen                                              | SIDA, ARC                                              |
| Interferón Alfa 2a                         | Hoffman-La Roche                                    | sarcoma de Kaposi SIDA, ARC, en<br>combinación con AZT |
| SK&F 106528 T4 Soluble                     | Smith Kline                                         | infección por VIH                                      |
| Timopentina                                | Immunobiology Research Institute<br>(Annandale, NJ) | infección por VIH                                      |
| Factor de Necrosis Tumoral,<br>TNF         | Genentech                                           | ARC, en combinación con interferón<br>gamma            |

| ANTIINFECCIOSOS                              |                            |                                                  |  |
|----------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|--|
| Nombre del fármaco                           | Fabricante                 | Indicación                                       |  |
| Clindamicina con<br>Primaquine               | Pharmacia Upjohn           | PCP                                              |  |
| Fluconazol                                   | Pfizer                     | Meningitis<br>Criptocócica,<br>candidiasis       |  |
| Pastilla<br>Pastilla de Nistatina            | Squibb Corp.               | Prevención de<br>candidiasis oral                |  |
| Ornidil<br>Eflornitina                       | Merrell Dow                | PCP                                              |  |
| Pentamidina<br>Isetionato (IM e IV)          | LyphoMed<br>(Rosemont, IL) | Tratamiento de<br>PCP                            |  |
| Trimetoprim                                  |                            | Antibacteriano                                   |  |
| Trimetoprim/sulfa                            |                            | Antibacteriano                                   |  |
| Piritrexim                                   | Burroughs Wellcome         | Tratamiento de<br>PCP                            |  |
| Pentamidina<br>Isetionato para<br>inhalación | Fisons Corporation         | Profilaxis de PCP                                |  |
| Espiramicina                                 | Rhone-Poulenc              | Diarrea                                          |  |
| Intraconazol-<br>R51211                      | Janssen-Pharm.             | Criptosporoidal<br>Histoplasmosis;<br>Meningitis |  |

| Nombre del fármaco                          | Fabricante                        | Indicación                                    |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
| Trimetrexato                                | Warner-Lambert<br>NeXstar, Sequus | PCP                                           |
| Daunorubicina                               |                                   | Sarcoma de Kaposi                             |
| Eritropoyetina Humana Recombinante          | Ortho Pharm. Corp.                | Anemia grave asociada con terapia de AZT      |
| Hormona del Crecimiento Humana Recombinante | Serono                            | Debilitamiento asociado con SIDA, caquexia    |
| Megestrol Acetato                           | Bristol-Myers Squibb              | Tratamiento de anorexia asociada con SIDA     |
| Testosterona                                | Alza, Smith Kline                 | Debilitamiento relacionado con SIDA           |
| Nutrición Entérica Total                    | Norwich Eaton Pharmaceuticals     | Diarrea y mala absorción relacionada con SIDA |

Adicionalmente, los compuestos de la invención del presente documento pueden usarse en combinación con otra clase de agentes para tratar SIDA que se denominan inhibidores de entrada VIH. Los ejemplos de tales inhibidores de entrada de VIH se analizan en DRUGS OF THE FUTURE 1999,24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, 29 oct. 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, N° 5, mayor 2000, pp. 183-194.

- 5 Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con antivirales, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de entrada de VIH o vacunas de SIDA 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 de SIDA.

- 10 Son combinaciones preferidas los tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de proteasa de VIH y/o un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa de VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa de VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de proteasa de VIH es indinavir, que es la sal de 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))-pentanamida etanolato, y se sintetiza de acuerdo con el documento U.S. 5.413.999. Indinavir  
15 generalmente se administra a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de proteasa de VIH es saquinavir que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg dos veces al día. Los inhibidores no nucleosídicos preferidos de transcriptasa inversa de VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y grado de infección de  
20 VIH. Las combinaciones preferidas incluyen las de los siguientes (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT, 3TC, ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT, ddl, ddC y/o 3TC, en particular, indinavir, AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina, lamivudina, 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

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

Los procedimientos preparatorios y actividad anti-VIH-1 de los nuevos análogos de azaindol piperazin diamida de Fórmula I se resumen a continuación en los Esquemas 1-64.

### Abreviaturas

- 30 Las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas bien conocidas por los expertos en la técnica, se usan a lo largo de la descripción de la invención y los ejemplos. Algunas de las abreviaturas usadas son como se indican a continuación:

h = hora(s)

ta = temperatura ambiente

mol = mol

- 35 mmol = milimol

g = gramo(s)

- mg = miligramo(s)  
 ml = mililitro(s)  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 DCE = 1,2-Dicloroetano
- 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = Diclorometano  
 TPAP = perrutenato de tetrapropilanonio  
 THF = Tetrahidrofurano  
 DEPBT = 3-(Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona  
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
- 10 P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportado con polímero  
 EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
 DMF = *N,N*-dimetilformamida  
 Base de Hunig = *N,N*-Diisopropiletilamina  
 mCPBA = Ácido *meta*-cloroperbenzoico
- 15 azaindol = 1*H*-Pirrol-piridina  
 4-azaindol = 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina  
 5-azaindol = 1*H*-Pirrolo[3,2-*c*]piridina  
 6-azaindol = 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina  
 7-azaindol = 1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridina
- 20 PMB = 4-Metoxibencilo  
 DDQ = 2, 3-Dicloro-5, 6-diciano-1, 4-benzoquinona  
 OTf = Trifluorometanosulfonoxi  
 NMM = 4-Metilmorfolina  
 PIP-COPh = 1-Benzoilpiperazina
- 25 NaHMDS = hexametildisilazida sódica  
 EDAC = 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
 TMS = Trimetilsililo  
 DCM = Diclorometano  
 DCE = Dicloroetano
- 30 MeOH = Metanol  
 THF = Tetrahidrofurano  
 EtOAc = Acetato de etilo  
 LDA = diisopropilamida de litio  
 TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio
- 35 DME = Dimetoxietano  
 DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio  
 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

CBZ = Benciloxycarbonilo

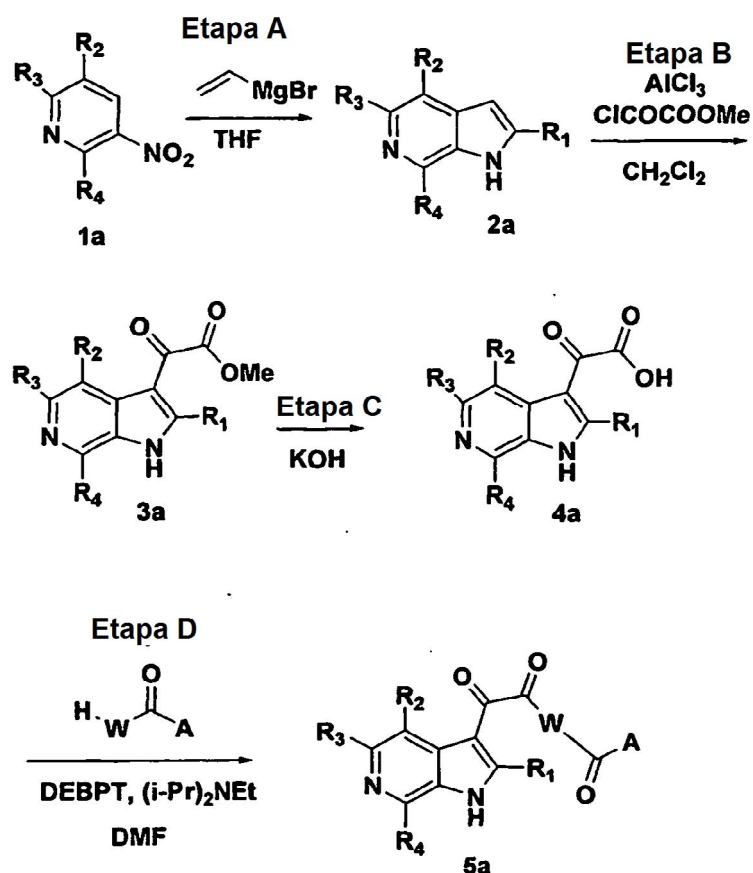
PCC = clorocromato de piridinio

## Química

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

Los procedimientos generales para construir las azaindol piperazina diamidas sustituidas de Fórmula I e intermedios útiles para sus síntesis se describen en los siguientes Esquemas.

Esquema 1



La Etapa A en el Esquema 1 representa la síntesis de un intermedio de aza indol, 2, a través de la reacción de Bartoli bien conocida en la que el bromuro de vinil magnesio reacciona con un grupo arilo o heteroarilo nitro, tal como en 1, para formar un anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno como se muestra. Algunas referencias para la transformación anterior incluyen: Bartoli y col. a) Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2129, a) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1991, 2757, c) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1991, 657, d) Synthesis (1999), 1594. En el procedimiento preferido, se añade gota a gota una solución de bromuro de vinil magnesio en THF (típicamente 1,0 M pero de 0,25 a 3,0 M) a una solución de la nitro piridina en THF a -78 °C en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón. Después de que se complete la adición, la temperatura de reacción se deja calentar a -20 °C y después se agita durante aproximadamente 12 h antes de la interrupción con una solución ac. al 20% de cloruro de amonio. La reacción se extrae con acetato de etilo y después se trata de una manera típica usando un agente de secado, tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato sódico. Los productos se purifican generalmente usando cromatografía sobre Gel de Sílice. Generalmente se consiguen mejores resultados usando bromuro de vinil magnesio recién preparado. En algunos casos, el cloruro de vinil magnesio puede sustituirse por bromuro de vinil magnesio.

Los azaindoles sustituidos pueden prepararse mediante procedimientos descritos en la bibliografía o pueden estar disponibles en fuentes comerciales. Por lo tanto, existen muchos procedimientos para realizar la etapa A en la bibliografía y los ejemplos específicos son demasiado numerosos para incluso una lista de síntesis Alternativa de

aza indoles y los procedimientos generales para realizar la A incluyen, pero sin limitación, los descritos en las siguientes referencias (a-k, que se indican a continuación): a) Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N. *Khim.-Farm. Zh.* 1994, 28(7), 30-51; b) Lablache-Combiere, A. *Heteroaromatics. Photoinduced Electron Transfer* 1988, Pt. C, 134-312; c) Saify, Zafar Said. *Pak. J. Pharmacol.* 1986, 2(2), 43-6; d) Bisagni, E. *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* 1972, 4, 439-45; e) Yakhontov, L. N. *Usp. Khim.* 1968, 37(7), 1258-87; f) Willette, R. E. *Advan. Heterocycl. Chem.* 1968, 9, 27-105; g) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *Tetrahedron* 1993, 49(33), 7337-52; h) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. *Heterocycl. Chem.* 1992, 29(2), 359-67; i) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. J. *Org. Chem.* 1999, 64(26), 9430-9443; j) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39(48), 8919-8922; k) *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Academic press) 1991, Vol. 52, págs. 235-236 y referencias en el mismo.

**Etapla B.** El Intermedio 3 puede prepararse por reacción de aza-indol, intermedio 2, con un exceso de ClCO-COOMe en presencia de  $AlCl_3$  (cloruro de aluminio) (Sycheva y col., Ref. 26, Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Algunas reacciones de 5-ciano-6-cloro-7-azaíndoles y tautomería de lactama-lactima en 5-ciano-6-hidroxi-7-azaíndolinas. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106). Típicamente se usa un disolvente inerte tal como  $CH_2Cl_2$  pero pueden encontrar aplicabilidad solos o en mezclas otros tales como THF,  $Et_2O$ , DCE, dioxano, benceno, o tolueno. Otros ésteres de oxalato tales como etilo o bencilo mono ésteres de ácido oxálico pueden también ser suficientes para cualquier procedimientos que se ha mostrado anteriormente. Ésteres más lipófilos de fácil aislamiento durante las extracciones acuosas. Ésteres fenólicos o fenólicos sustituidos (tales como pentafluorofenol) capaces de dirigir el acoplamiento del grupo  $HW(C=O)A$ , tales como una piperazina, en la Etapa D sin activación. En la Etapa B se emplean catalizadores de ácido de Lewis, tales como tetracloruro de estaño, cloruro de titanio IV y cloruro de aluminio, siendo más preferido cloruro de aluminio. Como alternativa, el azaíndol se trata con un reactivo de Grignard, tal como  $MeMgI$  (yoduro de metil magnesio), bromuro de metil magnesio o bromuro de etil magnesio y un haluro de cinc, tal como  $ZnCl_2$  (cloruro de cinc) o bromuro de cinc seguido de la adición de un cloruro de oxalilo mono éster, tal como  $ClCOCOOMe$  (clorooxoacetato de metilo) u otro éster de los anteriores, para producir el aza-indol glioxil éster (Shadrina y col., Ref. 25). Se usan ésteres de ácido oxálico, tales como oxalato de metilo, oxalato de metilo o como los anteriores. Pueden usarse disolventes apróticos, tales como  $CH_2Cl_2$ ,  $Et_2O$ , benceno, tolueno, DCE, o similares, solos o en combinación para esta secuencia. Además de los mono ésteres de cloruro de oxalilo, pueden hacerse reaccionar el propio cloruro de oxalilo con el azaíndol y después hacerse reaccionar adicionalmente con una amina apropiada, tal como un derivado de piperazina (véase el Esquema 52, por ejemplo).

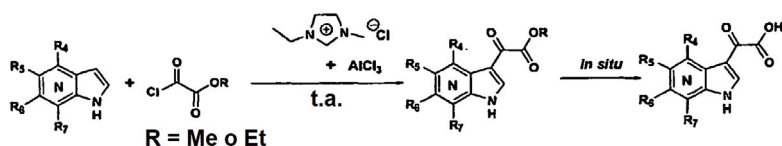
**Etapla C.** La hidrólisis del éster metílico, (intermedio 3, Esquema 1) proporciona una sal potásica del intermedio 4, que se acopla con derivados de piperazina mono-benzoilada como se muestra en la Etapa D del Esquema 1. Algunas condiciones típicas emplean hidróxido sódico metanólico o etanólico seguido de la acidificación cuidadosa con ácido clorhídrico acuoso de molaridad variable, pero se prefiere  $HCl$  1 M. La acidificación no se utiliza en muchos casos como se ha descrito anteriormente para las condiciones preferidas. También puede emplearse hidróxido de litio o hidróxido potásico y pueden añadirse cantidades variables de agua a los alcoholes. También pueden usarse propanoles o butanoles como disolventes. Pueden utilizarse temperaturas elevadas hasta los puntos de ebullición de los disolventes si la temperatura ambiente no es suficiente. Como alternativa, la hidrólisis puede realizarse en un disolvente no polar, tal como  $CH_2Cl_2$  o THF en presencia de Triton B. Pueden emplearse temperaturas de  $-78^\circ C$  hasta el punto de ebullición del disolvente, pero se prefieren  $-10^\circ C$ . Se enumeran otras condiciones para la hidrólisis del éster en la referencia 41 y tanto esta referencia como muchas de las condiciones para la hidrólisis del éster son bien conocidas para los químicos expertos en la técnica.

#### Procedimientos alternativos para la etapa B y C:

##### Cloroaluminato de Imidazolio:

Se descubrió que el cloroaluminato de 1-alkil-3-alkylimidazolio iónico líquido es útil generalmente en la promoción de la acilación del tipo Friedel-Crafts de indoles y azaíndoles. El líquido iónico se genera mezclando cloruro de 1-alkil-3-alkylimidazolio con cloruro de aluminio a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Se prefiere una proporción molar de 1:2 ó 1:3 de cloruro de 1-alkil-3-alkylimidazolio con respecto a cloruro de aluminio. Un cloroaluminato de imidazolio útil particular para la acilación de aza-indol con clorooxoacetato de metilo o etilo es el cloroaluminato de 1-etil-3-metilimidazolio. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente y el azaíndoleglioxil éster puede aislarse. Más convenientemente, se descubrió que el glioxil éster puede hidrolizarse *in situ* a temperatura ambiente durante un tiempo de reacción prolongado (típicamente durante una noche) para dar el ácido glioxílico correspondiente para la formación de amida (**Esquema 1**).

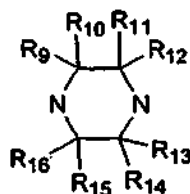
Esquema 1



Un procedimiento experimental representativo es como se indica a continuación: Se agitó cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (2 equiv.; adquirido en TCI; pesado en una atmósfera de nitrógeno) en un matraz de fondo redondo secado al horno a t.a. en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió cloruro de aluminio (6 equiv.; se prefiere polvo anhidro empaquetado en una atmósfera de argón en ampollas adquiridas en Aldrich; pesadas en una atmósfera de nitrógeno). La mezcla se agitó vigorosamente para formar un líquido, al que después se le añadió azaindol (1 equiv.) y se agitó hasta que se produjo una mezcla homogénea. La mezcla de reacción se añadió gota a gota clorooxoacetato de etilo o metilo (2 equiv.) y después se agitó a t.a. durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y la reacción se interrumpió añadiendo cuidadosamente exceso de agua. Los precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío para dar el ácido azaindolglixilo. Para algunos ejemplos pueden necesitarse 3 equivalentes de cloruro y clorooxoacetato de 1-etil-3-metilimidazolio.

Referencias relacionadas: (1) Welton, T. Chem Rev. 1999, 99, 2071; (2) Surette, J. K. D.; Green, L.; Singer, R. D. Chem. Commun. 1996, 2753; (3) Saleh, R. Y. WO 0015594.

**Etapla D.** El intermedio del ácido, 4, de la etapa C del Esquema 1 se acopla con una amina A(C=O)WH preferiblemente en presencia de DEPBT (3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y N,N-diisopropiletilamina, comúnmente conocida como base de Hunig, para proporcionar azaindol piperazina diamidas. Se preparó DEPBT de acuerdo con el procedimiento de la Ref. 28, Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. Organic Lett., 1999, 1, 91-93. Típicamente se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero pueden usarse otros disolventes apróticos. El grupo W como se denomina en el presente documento es

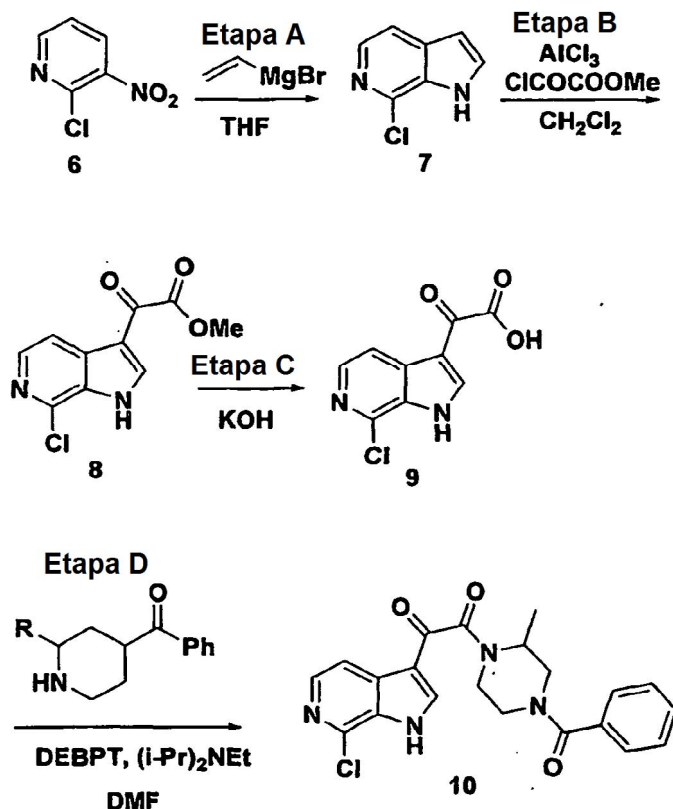


La reacción de la construcción del enlace amida puede realizarse usando las condiciones preferidas que se han descrito anteriormente, las condiciones de EDC que se describen a continuación, otras condiciones de acoplamiento descritas en esta solicitud, o como alternativa aplicando las condiciones o reactivos de acoplamiento para la construcción del enlace amida descritas más tarde en esta solicitud para la construcción de los sustituyentes R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>. Se proporcionan algunos ejemplos no limitantes específicos en esta solicitud.

Los derivados de piperazina mono-sustituídos pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bien establecidos, tales como los descritos por Desai y col., Ref. 27(a), Adamczyk y col., Ref. 27(b), Rossen y col., Ref. 27(c), y Wang y col., 27(d).

Se incluyen procedimientos adicionales para sintetizar, modificar y unir grupos: (C=O)<sub>m</sub>-WC(O)-A en el documento PCT WO 00/71535.

Esquema 2



El Esquema 2 proporciona un ejemplo más específico de las transformaciones que se han descrito previamente en el Esquema 1. Los intermedios 6-10 se preparan mediante las metodologías que se describen para las intermedios 1a-5a en el Esquema 1. El Esquema 2A es otra realización de las transformaciones que se han descrito en los

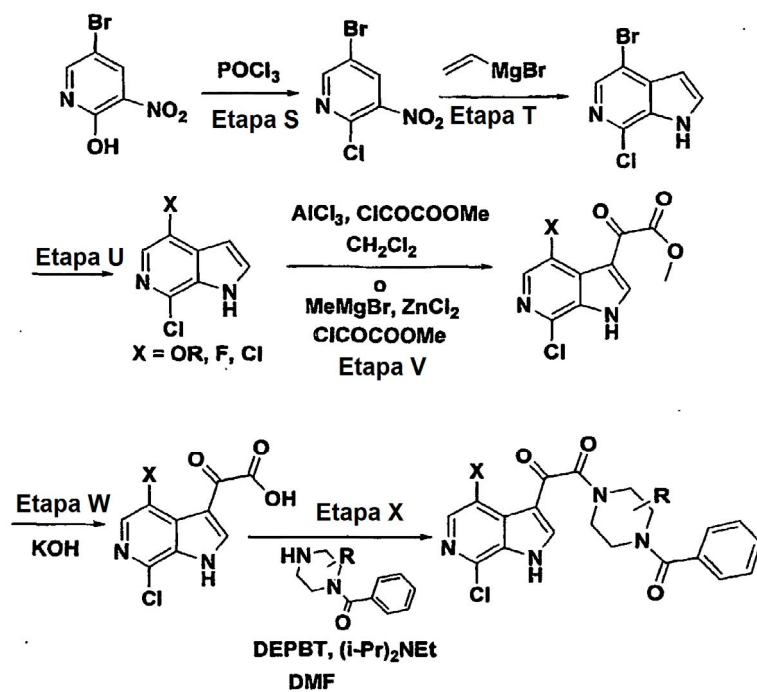
5 Esquemas 1 y 2. La conversión del fenol en el cloruro (Etapa S, Esquema 2A) puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Reimann, E.; Wichmann, P.; Hoefner, G.; Sci. Pharm. 1996, 64(3), 637-646; y Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Smith, T.P.; Steel, P.J.; J. Heterocycl. Chem. 1995, 32(3), 979-984. La Etapa T del Esquema 2A puede realizarse como se ha descrito para la Etapa A del Esquema 1. Después, el intermedio de bromuro puede convertirse en intermedios de alcoxi, cloro o flúor como se muestra en la Etapa U del Esquema 2A. El Esquema 2A describe el procedimiento preferido para preparar el intermedio 6c u otros compuestos estrechamente relacionados que contienen un grupo 4-metoxi en el sistema 6-azaindol. Cuando la etapa U es la conversión del bromuro en

10 derivados alcoxi, la conversión puede realizarse haciendo reaccionar el bromuro con un exceso de metóxido sódico en metanol con sales cuprosas, tales como bromuro de cobre I, yoduro de cobre I y cianuro de cobre I. La temperatura puede realizarse a temperaturas de entre ambiente y 175 °C, pero más probablemente será de alrededor de 115 °C o 100 °C. La reacción puede realizarse en un recipiente a presión o un tubo cerrado herméticamente para evitar el escape de los productos volátiles, tales como el metanol. Las condiciones preferidas utilizan 3 equiv. de metóxido sódico en metanol, CuBr como el catalizador de reacción (de 0,2 a 3 equivalentes, siendo preferido 1 equiv. o menos), y una temperatura de la reacción de 115 °C. La reacción se realiza en un tubo cerrado herméticamente o un recipiente de reacción cerrado herméticamente. La conversión del bromuro en

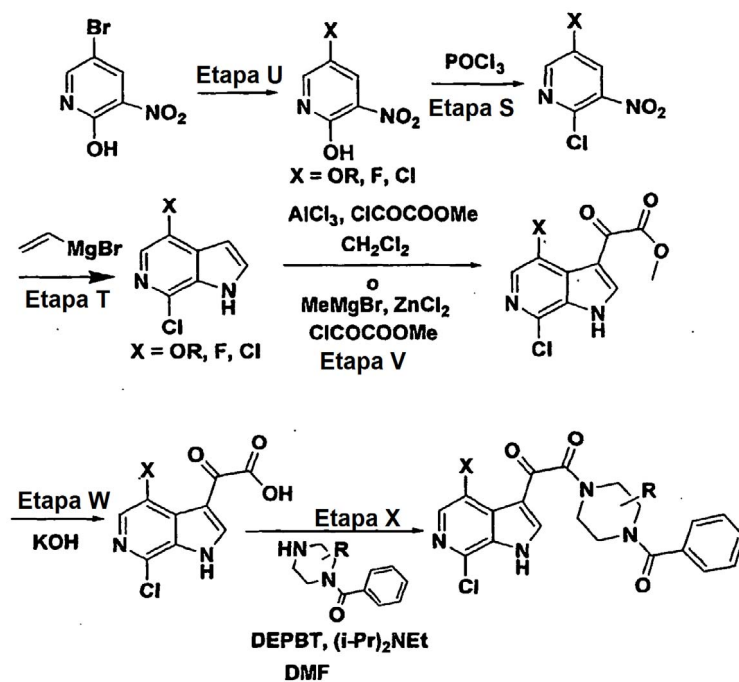
15 derivados alcoxi también puede realizarse de acuerdo con procedimientos descritos en Palucki, M.; Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; J. Am. Chem. Soc. 1997, 119(14), 3395-3396; Yamato, T.; Komine, M.; Nagano, Y.; Org. Prep. Proc. Int. 1997, 29(3), 300-303; Rychnovsky, S.D.; Hwang, K.; J. Org. Chem. 1994, 59(18), 5414-5418. La conversión del bromuro en el derivado flúor (Etapa U, Esquema 2A) puede realizarse de acuerdo con Antipin, I.S.; Vigalok, A.I.; Konovalov, A.I.; Zh. Org. Khim. 1991, 27(7), 1577-1577; y Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H.; Synlett. 1992, 4, 345-346. La conversión del bromuro en el derivado cloro (Etapa U, Esquema 2A) puede realizarse de acuerdo con procedimientos descritos en Gilbert, E.J.; Van Vranken, D.L.; J. Am. Chem. Soc. 1996, 118(23), 5500-5501; Mongin, F.; Mongin, O.; Trecourt, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(37), 6695-6698; y O'Connor, K.J.; Burrows, C.J.; J. Org. Chem. 1991, 56(3), 1344-1346. Las Etapas V, W y X del Esquema 2A se realizan de acuerdo con los procedimientos que se han descrito previamente para las Etapas B, C y D del

25 Esquema 1, respectivamente. Las etapas del Esquema 2A pueden realizarse en un orden diferente que se muestra en el Esquema 2B y el Esquema 2C.

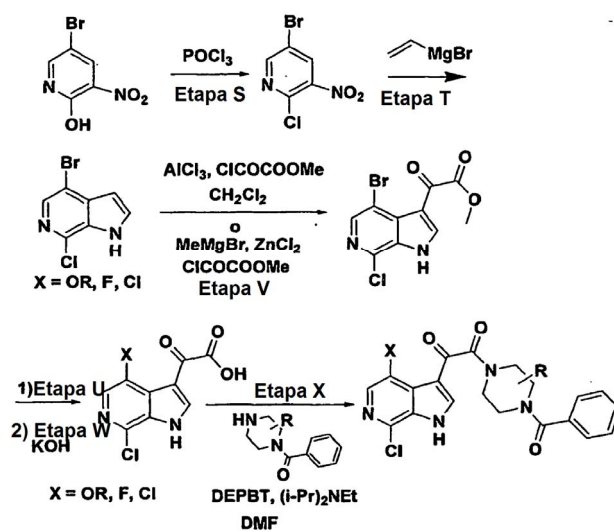
Esquema 2A



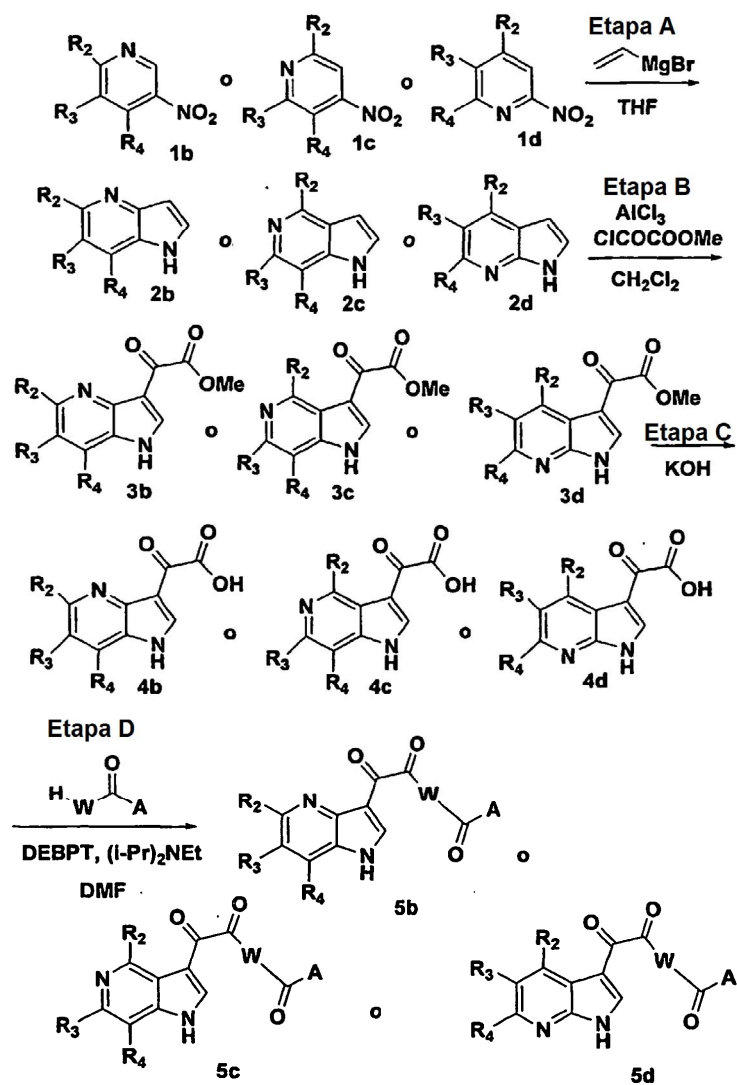
Esquema 2B



Esquema 2C



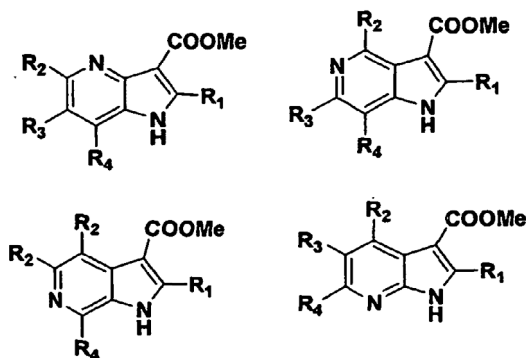
Esquema 3



El Esquema 3 muestra la síntesis de derivados de 4-azaindol 1b-5b, derivados de 5-azaindol 1c-5c y derivados de 7-azaindol 1d-5d. Los procedimientos usados para sintetizar 1b-5b, 1c-5c y 1d-5d son los mismos procedimientos que se han descrito para la síntesis de 1a-5a que se ha descrito en el Esquema 1. Se entenderá, para los fines del Esquema 3, que 1b se usa para sintetizar 2b-5b, 1c proporciona 2c-5c y 1d proporciona 2d-5d.

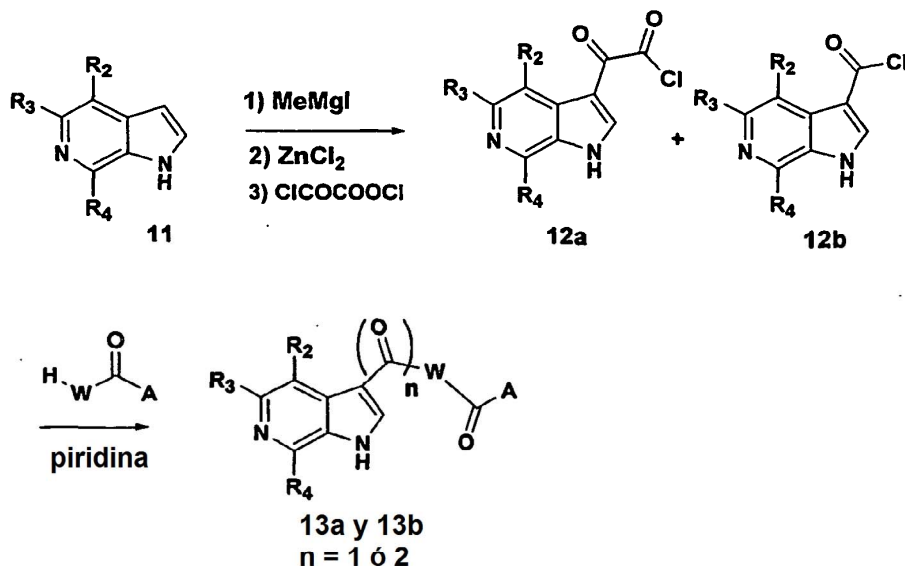
- 5 Los compuestos en los que hay un único carbonilo entre el azaindol y el grupo W pueden prepararse mediante el procedimiento de Kelarev, V. I.; Gasanov, S. Sh.; Karakhanov, R. A.; Polivin, Yu. N.; Kuatbekova, K. P.; Panina, M. E.; Zh. Org. Khim 1992, 28(12), 2561-2568. En este procedimiento, los azaindoles se hacen reaccionar con cloruro de tricloroacetilo en piridina y después posteriormente con KOH en metanol para proporcionar los 3-carbometoxi azaindoles mostrados en el Esquema 4, que después pueden hidrolizarse para dar el ácido y llevarse a través de la
- 10 secuencia de acoplamiento con HW(C=O)A para proporcionar los compuestos de Fórmula I, en la que un único carbonilo enlaza el resto azaindol y el grupo W.

Esquema 4

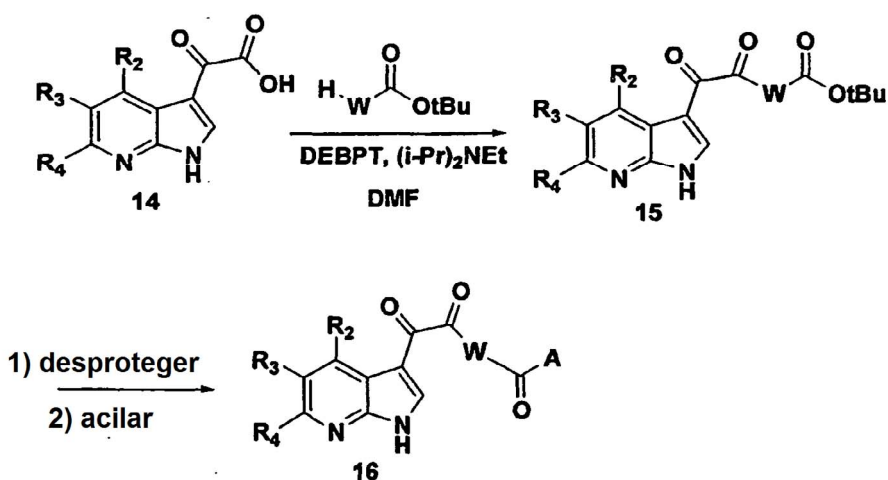


- 15 Un procedimiento alternativo para realizar la secuencia descrita en las etapas B-D (mostradas en el Esquema 5) implica tratar un azaindol, tal como 11, obtenido mediante los procedimientos descritos en la bibliografía o a partir de fuentes comerciales, con  $\text{MeMgI}$  y  $\text{ZnCl}_2$  seguido de la adición de  $\text{ClCOCOCi}$  (cloruro de oxalilo) en THF o  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar una mezcla de un cloruro de glioxil azaindol, 12a, y un cloruro de acil azaindol, 12b. Después, la
- 20 mezcla resultante de cloruro de glioxil azaindol y cloruro de acil azaindol se acopla con derivados de piperazina mono-benzoilatos en condiciones básicas para proporcionar los productos de la etapa D en forma de una mezcla de compuestos, 13a y 13b, donde uno o dos grupos carbonilo enlazan el azaindol y el grupo W. La separación a través de procedimientos cromatográficos que son bien conocidos en la técnica proporciona el 13a y el 13b puros. Esta secuencia se resume en el Esquema 5 que se muestra a continuación.

Esquema 5



Esquema 6



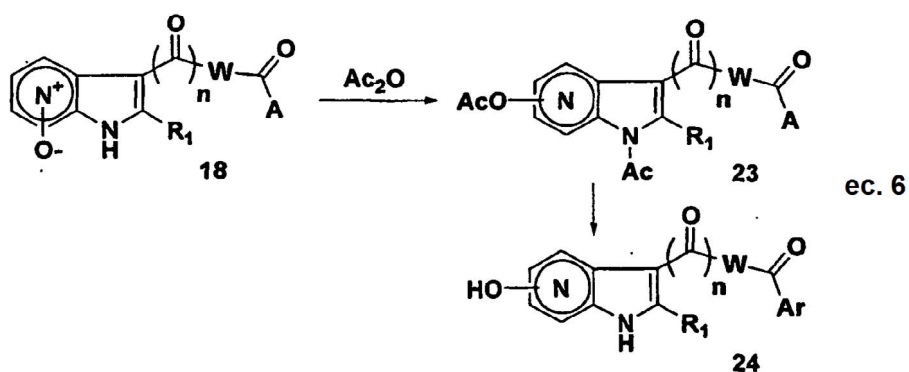
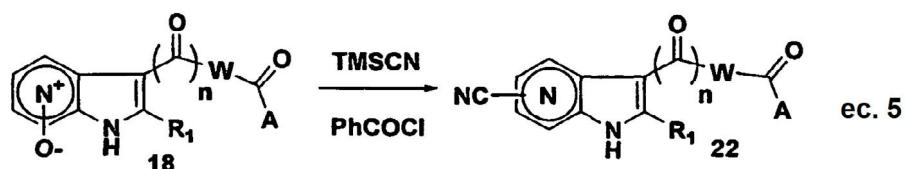
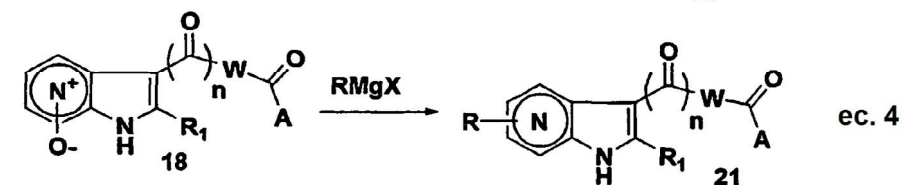
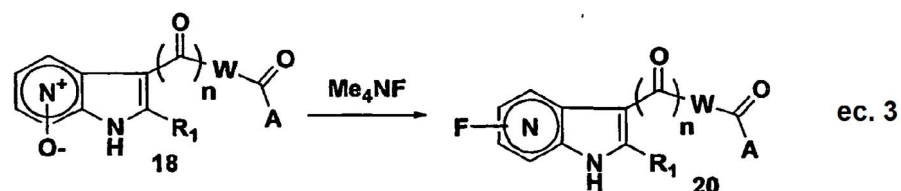
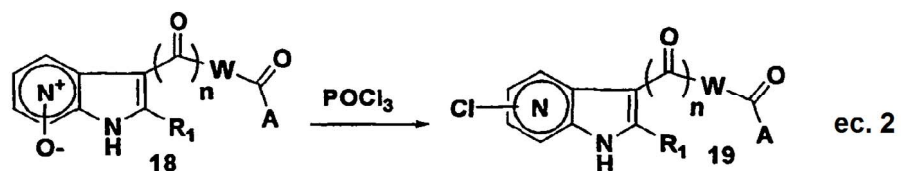
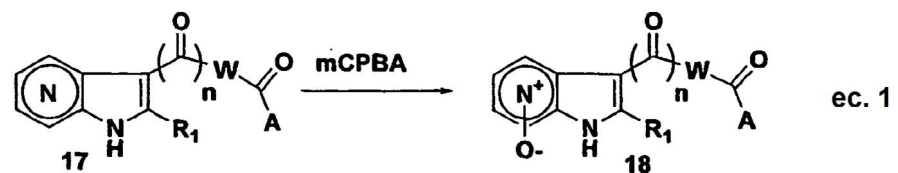
El Esquema 6 representa un procedimiento general para modificar el sustituyente A. El acoplamiento de  $\text{H-W-C(=O)OtBu}$  usando las condiciones que se han descrito previamente para W en el Esquema 1, Etapa D proporciona el intermedio Boc-prottegido, 15. Después, el Intermedio 15 se desprotege por tratamiento con un ácido tal como TFA, ácido clorhídrico o ácido fórmico usando disolventes o aditivos convencionales, tales como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dioxano o anisol y temperaturas de entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$ . También pueden usarse otros ácidos, tales como clorhídrico ac. o perclórico para la desprotección. Como alternativa, pueden utilizarse otros grupos protectores de nitrógeno en W, tales como Cbz o TROC, y pueden eliminarse a través de hidrogenación o tratamiento con cinc, respectivamente. También puede emplearse un grupo protector de sililo estable, tal como fenil dimetilsililo como un grupo protector de nitrógeno en W, y puede eliminarse con fuentes de fluoruro, tales como fluoruro de tetrabutilamonio. Finalmente, la amina libre se acopla al ácido  $\text{A-C(=O)OH}$  usando condiciones de acoplamiento de amina-ácido convencionales, tales como las usadas para unir el grupo W o como se muestra a continuación para la formación de amida en las posiciones  $R_1$ - $R_4$  para proporcionar el compuesto 16.

Algunos ejemplos específicos de procedimientos generales para preparar azaindoles funcionalizados o para interconvertirse la funcionalidad en aza indoles que serán útiles para preparar los compuestos de esta invención se muestran en las siguientes secciones con fines ilustrativos. Se ha de apreciar que esta invención incluye azaindoles 4, 5, 6 y 7 sustituidos y que la metodología que se muestra a continuación puede aplicarse a todas las series

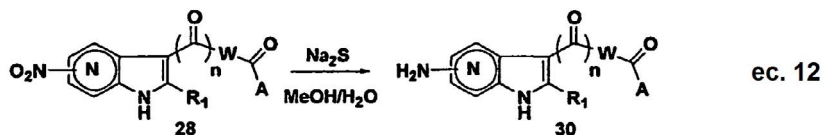
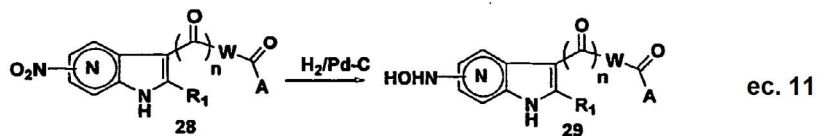
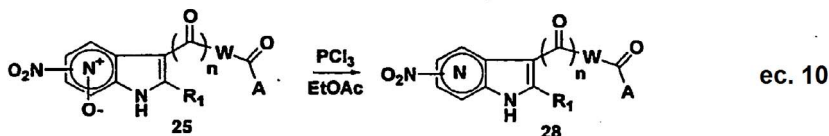
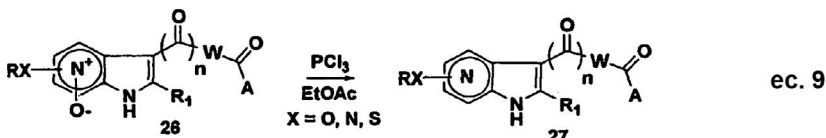
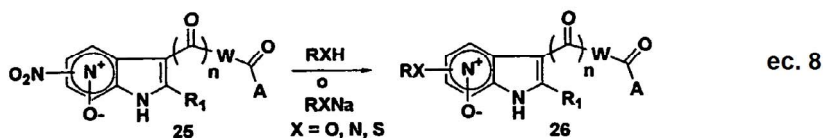
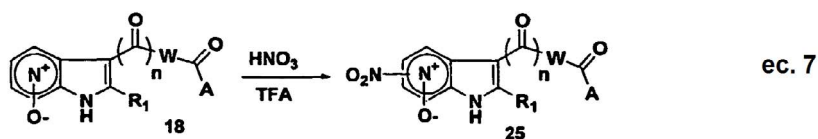
anteriores, mientras que otra mostrada a continuación será específica para una o más. Un especialista típico de la técnica puede hacer esta distinción cuando no se exprese específicamente. Muchos procedimientos pretenden aplicarse a todas las series, particularmente instalaciones o interconversiones de grupos funcionales. Por ejemplo, una estrategia general para proporcionar una funcionalidad adicional de esta invención es situar o instalar un haluro, tal como bromo, cloro o yodo, aldehído, ciano, o un grupo carboxi en el azaindol y después convertir esta funcionalidad en los compuestos deseados. En particular, la conversión en grupos heteroarilo, arilo y amida sustituidos en el anillo son de particular interés.

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

Esquema 7



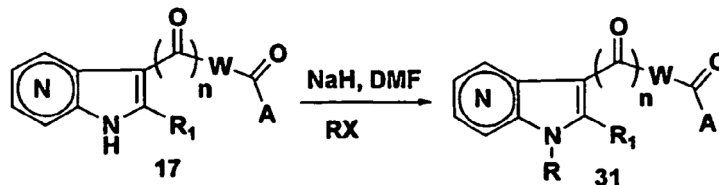
Esquema 8



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

5

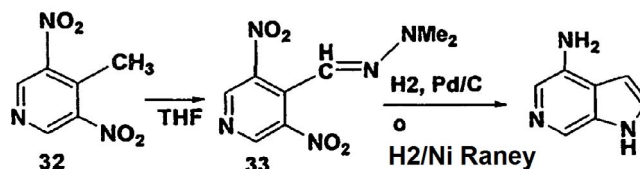
Esquema 9



En las rutas generales para la sustitución del anillo azaindol que se ha descrito anteriormente, cada procedimiento puede aplicarse repetidamente, y las combinaciones de estos procedimientos se permiten con el fin de proporcionar azaindoles que incorporen múltiples sustituyentes. La aplicación de dichos procedimientos proporciona compuestos de Fórmula I adicionales.

10

Esquema 10



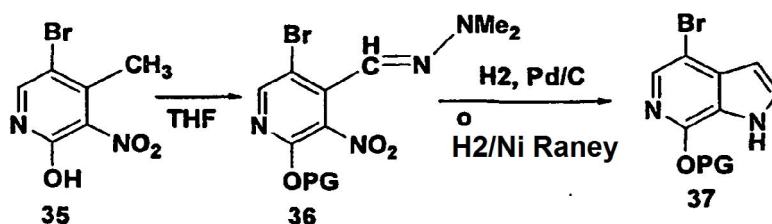
La síntesis de 4-aminoazaindoles que son precursores útiles para los azaindoles 4, 5 y/o 7-sustituídos se muestra en el Esquema 10 anterior.

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

El amino indol, 34, puede ahora convertirse en compuestos de Fórmula I a través de, por ejemplo, diazotización del grupo amino, y después conversión de la sal diazonio en el fluoruro, cloruro o grupo alcoxi. Véase el análisis de dichas conversiones en las descripciones para los Esquemas 17 y 18. La conversión del resto amino en una funcionalidad deseada después puede seguirse de la instalación del resto de oxoacetopiperazina mediante la metodología convencional que se ha descrito anteriormente. La 5 ó 7-sustitución del azaindol puede surgir de la formación de N-óxido en la posición 6 y la conversión posterior en el cloro a través de condiciones tales como POCl<sub>3</sub> en cloroformo, anhídrido acético seguido de POCl<sub>3</sub> en DMF, o como alternativa TsCl en DMF. Las referencias bibliográficas para estas y otras condiciones se proporcionan en algunos de los Esquemas posteriores en esta solicitud. La síntesis de 4-bromo-7-hidroxi o hidroxi-4-azaindol protegido se describe a continuación ya que es un precursor útil para los 6-aza indoles 4 y/o 7-sustituídos.

La síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-4-metil-3-nitro piridina, 35, puede realizarse como se describe en la siguiente referencia: Betageri, R.; Beaulieu, P.L.; Llinas-Brunet, M.; Ferland, J.M.; Cardozo, M.; Moss, N.; Patel, U.; Proudfoot, J.R. PCT Int. Appl. WO 9931066, 1999. El Intermedio 36 se prepara a partir de 35 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la Etapa 1 del Esquema 10. El PG es un grupo protector hidroxi opcional, tal como triisililo o similares. Después, el Intermedio 37 se prepara a partir de 36 mediante la reducción selectiva del grupo nitro en presencia de bromuro y la ciclación posterior como se describe en la segunda etapa del Esquema 10. También puede utilizarse Fe(OH)<sub>2</sub> en DMF con bromuro de tetrabutilamonio catalítico para la reducción del grupo nitro. Después, el bromuro puede convertirse en fluoruro a través de desplazamiento con aniones de fluoruro o en otros sustituyentes. Después, los compuestos se convierten en compuestos de Fórmula I como anteriormente.

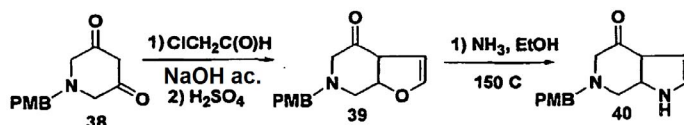
Esquema 11



Un procedimiento alternativo para preparar 6-azaindoles sustituidos se muestra a continuación en los Esquemas 12 y 13. Debe reconocerse que son posibles ligeras modificaciones de la ruta representada a continuación. Por ejemplo, las reacciones de acilación de la posición 3 que se convertirá en el anillo azaindol de cinco miembros, anterior a la aromatización del azaindol, pueden realizarse con el fin de obtener rendimientos mayores. Además de un grupo para-metoxibencilo (PMB), puede llevarse un grupo bencilo a través de la secuencia y eliminarse durante la

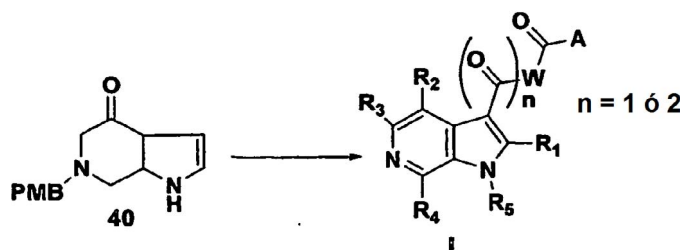
formación de azaindol usando TsOH, p-cloranilo, en benceno como el oxidante si DDQ no es óptimo. El intermedio de bencilo, 38, se ha descrito por Ziegler y col. en J. Am. Chem. Soc. 1973, 95 (22), 7458. La transformación de 38 en 40 es análoga a la transformación descrita en Heterocycles 1984, 22, 2313.

Esquema 12



El Esquema 13 describe diversas transformaciones del intermedio 40 que proporcionan por último compuestos de Fórmula I. Las conversiones del resto fenol en otra funcionalidad en la posición 4 (posición R<sub>2</sub> en el Esquema 13) pueden realizarse mediante los siguientes procedimientos: 1) conversión de un fenol en un grupo metoxi con óxido de plata y MeI o diazometano; 2) conversión de un grupo hidroxil fenólico en cloro usando ZnCl<sub>2</sub> cat., y N,N dimetilnilina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o PCl<sub>5</sub> y POCl<sub>3</sub> juntos; 3) conversión de un grupo hidroxil fenólico en flúor usando dietilamina-SF<sub>3</sub> como en Org. Prep. Proc. Int. 1992, 24(1), 55-57. El procedimiento descrito en el documento EP 427603, 1991, usando el cloroformiato y HF también será útil. Son posibles otras transformaciones. Por ejemplo, el fenol puede convertirse en un triflato mediante procedimientos convencionales y usarse en reacciones químicas de acoplamiento descritas posteriormente en esta solicitud.

Esquema 13



1) Alquilación de la cetona para instalar R<sub>3</sub>

2) Oxidación de DDQ para formar azaindol

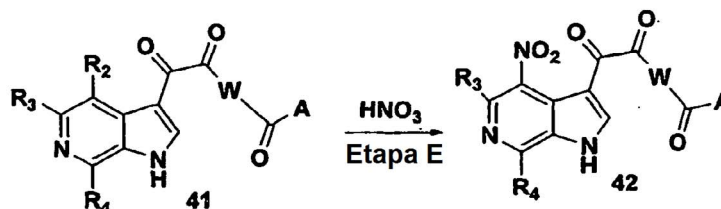
3) Transformación de -fenol (R<sub>2</sub> = OH) en éter metílico, flúor, cloro, etc

4) Uso de un grupo dirigido a C-7 para funcionalizar en R<sup>4</sup> o formación de N-óxido y POCl<sub>3</sub> para preparar R<sub>4</sub> = cloro

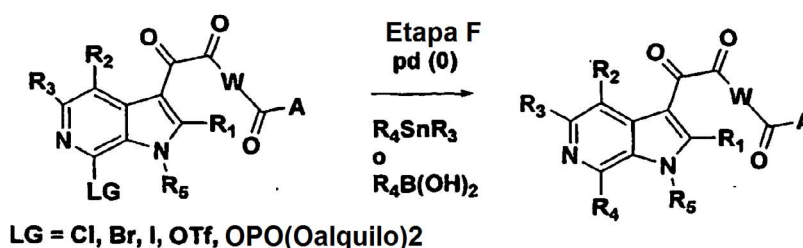
5) Conversión en compuestos de Fórmula I como anteriormente

**Etapa E** El Esquema 14 representa la nitración de un azaindol, 41, (R<sub>2</sub> = H). Numerosas condiciones para la nitración del azaindol pueden ser eficaces y se han descrito en la bibliografía. Puede utilizarse N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en nitrometano seguido de bisulfito sódico acuoso de acuerdo con el procedimiento de Bakke, J. M.; Ranes, E.; Synthesis 1997, 3, 281-283. También puede emplearse ácido nítrico en acético como se describe en Kimura, H.; Yotsuya, S.; Yuki, S.; Sugi, H.; Shigehara, I.; Haga, T.; Chem. Pharm. Bull. 1995, 43(10), 1696-1700. Puede emplearse ácido sulfúrico seguido de ácido nítrico como en Ruefenacht, K.; Kristinsson, H.; Mattern, G.; Helv Chim Acta 1976, 59, 1593, Coombes, R. G.; Russell, L. W.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1974, 1751 describe el uso de un sistema de reactivo basado en titanio para la nitración. Pueden encontrarse otras condiciones para la nitración del azaindol en las siguientes referencias: Lever, O.W.J.; Werblood, H. M.; Russell, R. K.; Synth. Comm. 1993, 23(9), 1315-1320; Wozniak, M.; Van Der Plas, H. C.; J. Heterocycl Chem. 1978, 15, 731.

Esquema 14



Esquema 15



## Etapa F

Como se ha mostrado anteriormente en el Esquema 15, Etapa F, los azaindoles sustituidos que contienen un cloruro, bromuro, yoduro, triflato o fosfonato experimentan reacciones de acoplamiento con un boronato (reacciones del tipo Suzuki) o un estannano para proporcionar azaindoles sustituidos. Los estannanos y los boronatos se preparan a través de procedimientos bibliográficos convencionales o como se describe en la sección experimental de esta solicitud. Los indoles sustituidos pueden experimentar acoplamiento mediado por metales para proporcionar compuestos de Fórmula I, en la que R<sub>4</sub> es arilo, heteroarilo o heteroalíclico, por ejemplo. Los intermedios de bromoazaindol, (o triflatos o yoduros de azaindol) pueden experimentar acoplamiento de tipo Stille con heteroarilestannanos como se muestra en el Esquema 15. Las condiciones para esta reacción son bien conocidas en la técnica y las siguientes son tres referencias de ejemplo a) Farina, V.; Roth, G.P. Recent advances in the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53, a) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W.J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) 1997, 50, 1-652, y c) Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524. Otras referencias para las condiciones de acoplamiento generales son también la referencia de Richard C. Larock Comprehensive Organic Transformations 2<sup>a</sup> Ed. 1999, John Wiley and Sons, Nueva York. Todas estas referencias proporcionan numerosas condiciones a disposición de los expertos en la técnica además de los ejemplos específicos proporcionados en el Esquema 15 y en las realizaciones específicas. Puede reconocerse bien que un indol estannano también puede acoplarse a un haluro o triflato heterocíclico o de arilo para construir compuestos de Fórmula I. Puede emplearse el acoplamiento de Suzuki (Norio Miyaura y Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457) entre un intermedio de triflato, bromo o cloro azaindol y un boronato adecuado y se incluyen algunos ejemplos específicos en esta solicitud. Los acoplamientos catalizados por paladio de estannanos y boronatos entre los intermedios de cloro azaindol son también posibles y se han utilizado ampliamente para esta invención. Los procedimientos preferidos para el acoplamiento de un cloro azaindol y un estannano emplean dioxano, estequiométrico o un exceso del reactivo de estaño (hasta 5 equivalentes), de 0,1 a 1 equiv. de *tetraquis* trifenil fosfina paladio (0) en dioxano calentado durante 5 a 15 h de 110 a 120 °C. Pueden emplearse otros disolventes, tales como DMF, THF, tolueno o benceno. Los procedimientos preferidos para el acoplamiento de Suzuki de un cloro azaindol y un boronato emplean 1:1 de DMF y agua como disolvente, 2 equivalentes de carbonato potásico como base estequiométrica o un exceso del reactivo de boro (hasta 5 equivalentes), de 0,1 a 1 equiv. de *tetraquis* trifenil fosfina paladio (0) calentado durante 5 a 15 h de 110 a 120 °C. Si las condiciones convencionales fallan, pueden emplearse nuevos catalizadores y condiciones especializadas. Algunas referencias (y las referencias en los mismos) que describen catalizadores que son útiles para el acoplamiento con cloruros de arilo y heteroarilo son:

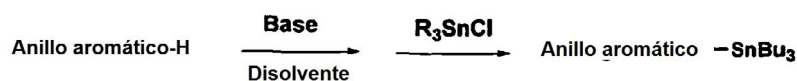
Littke, A.F.; Dai, C.; Fu, G. C.J. Am. Chem. Soc. 2000, 122(17), 4020-4028; Varma, R. S.; Naicker, K. P. Tetrahedron Lett. 1999, 40(3), 439-442; Wallow, T. I.; Novak, B. M. J. Org. Chem. 1994, 59(17), 5034-7; Buchwald, S.; Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Palucki, M.; Kamikawa, K.; Chieffi, A.; Sadighi, J.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

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

5 Los agentes de boronato o estannano conocidos pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales o prepararse siguiendo los documentos desvelados. Se incluyen ejemplos adicionales para la preparación de reactivos de estaño o reactivos de boronato en la sección experimental.

Pueden prepararse agentes de estannano novedosos a partir de una de las siguientes rutas.

Esquema Estaño-01

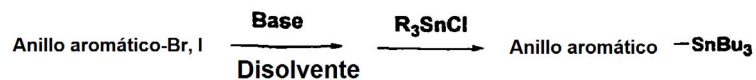


**Base = LDA, TMP-Li, n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi**

**Disolvente = THF, éter, DME**

**R = Me, Bu**

Esquema Estaño-02

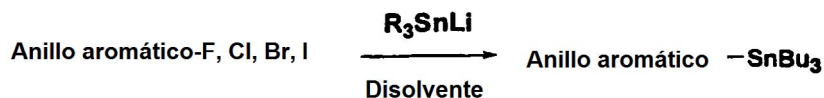


**Base = n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi**

**Disolvente = THF, éter, DME**

**R = Me, Bu**

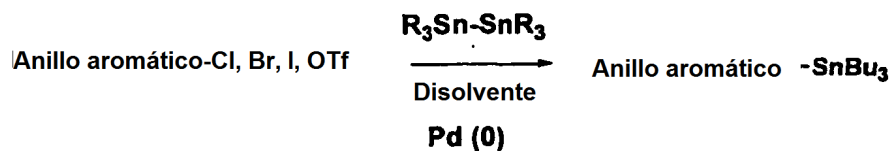
Esquema Estaño-03



**Disolvente = THF, éter, DME**

**R = Me, Bu**

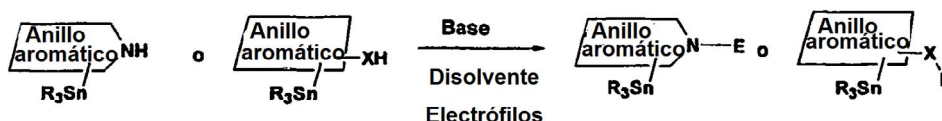
## Esquema Estaño-04



Disolvente = Dioxano, Tolueno

**R = Me, Bu**

## Esquema Estaño-05



E = Electrófilo = R'-haluro, R'COCl, R'OCOCI, R'R''NCOCl, RSO<sub>2</sub>Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR''

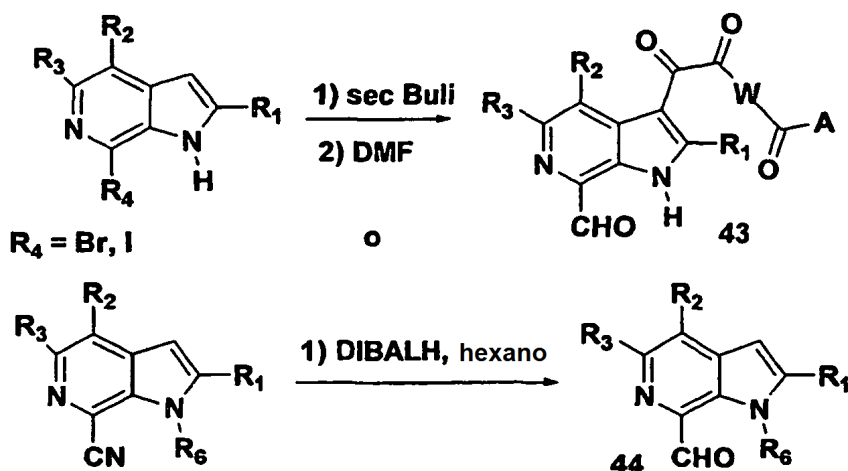
Disolvente = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, Éter, DMF**R = Me, Bu**

Base = NaH, BuLi, LDA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DBU, DMAP, NaHMDS

- 5 Los reactivos de boronato se preparan como se describe en la referencia 71. La reacción de reactivos de litio o de Grignard con boratos de trialquilo genera boronatos. Como alternativa, los acoplamientos catalizados con paladio de reactivos alcoxi diboro o alquilo diboro con haluros de arilo o heteroarilo pueden proporcionar reactivos de boro para su uso en acoplamientos del tipo Suzuki. Algunas condiciones ejemplares para el acoplamiento de un haluro con (MeO)BB(OMe)<sub>2</sub> utilizan PdCl<sub>2</sub>(dppf), KOAc, DMSO, a 80 °C hasta que la reacción se completa cuando se sigue de análisis por TLC o HPLC.
- 10 Se proporcionan ejemplos relacionados en la siguiente sección experimental.

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

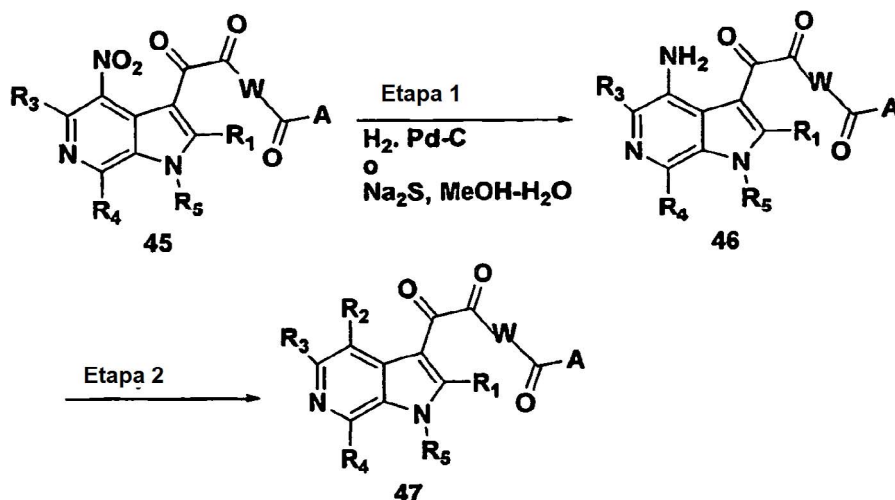
Esquema 16



La preparación de un intermedio de aldehído clave, 43, usando un procedimiento adaptado a partir del procedimiento de Gilmore y col. Synlett 1992, 79-80, se muestra en el Esquema 16 anterior. El sustituyente aldehído se muestra únicamente en la posición  $R_4$  por motivos de claridad, y no debe considerarse como una limitación de la metodología. El bromuro o yoduro del intermedio se convierte en un intermedio del aldehído, 43, mediante intercambio de metal-halógeno y la reacción posterior con dimetilformamida en un disolvente aprótico apropiado. Las bases típicas incluyen, pero sin limitación, bases de alquil litio, tales como *n*-butil litio, *sec* butil litio o *terc* butil litio o un metal, tal como metal litio. Un disolvente aprótico preferido es THF. Típicamente, la transmetalación se inicia a -78 °C. La reacción puede dejarse calentar para permitir que la transmetalación se complete dependiendo de la reactividad del intermedio de bromuro. Después, la reacción se enfría de nuevo a -78 °C y se deja reaccionar con dimetilformamida (permitir que la reacción se caliente puede ser necesario para permitir completar reacción) para proporcionar un aldehído que se elabora para dar los compuestos de Fórmula I. Otros procedimientos para la introducción de un grupo aldehído para formar intermedios de fórmula 43 incluyen reacciones de carbonización catalizadas con un metal de transición de bromo, trifluorometano sulfonyl o estanil azaindoles adecuados. Como alternativa, los aldehídos pueden introducirse haciendo reaccionar aniones de indolilo o reactivos de indolilo de Grignard con formaldehído y después por oxidación con  $\text{MnO}_2$  o TPAP/NMO u otros oxidantes adecuados para proporcionar el intermedio 43.

La metodología descrita en T. Fukuda y col. Tetrahedron 1999, 55, 9151 y M. Iwao y col. Heterocycles 1992, 34(5), 1031 proporcionan procedimientos para preparar indoles con sustituyentes en la posición 7. Las referencias de Fukuda proporcionan procedimientos para funcionalizar la posición C-7 de los indoles protegiendo el indol nitrógeno con un grupo 2,2-diethyl propanoilo y después desprotonando la posición 7 con *sec*/Buli en TMEDA para dar un anión. Esta anión puede inactivarse con DMF, formaldehído o dióxido de carbono para dar el aldehído, bencilo alcohol, o ácido carboxílico respectivamente y el grupo protector se elimina con *t*-butóxido acuoso. Pueden conseguirse transformaciones similares convirtiendo los indoles en indolina, litiación en C-7 y después reoxidación para dar el indol tal como se describe en la referencia de Iwao anterior. El nivel de oxidación de cualquiera de estos productos puede ajustarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica ya que la interconversión de grupos alcohol, aldehído y ácidos se ha estudiado en profundidad. También se apreciarán bien que un grupo ciano puede convertirse fácilmente en un aldehído. Un agente de reducción, tal como DIBALH en hexano, tal como se usó en Weyerstahl, P.; Schlicht, V.; Liebigs Ann/Recl. 1997, 1, 175-177 o como alternativa. catecolalano en THF, tal como se usó en Cha, J. S.; Chang, S. W.; Kwon, O. O.; Kim, J. M.; Synlett. 1996, 2, 165-166 conseguirá fácilmente esta conversión para proporcionar intermedios tales como 44 (Esquema 16). Los procedimientos para sintetizar los nitrilos se muestran más adelante en esta solicitud. También se apreciará bien que un grupo alcohol, aldehído o ácido protegido puede estar presente en el azaindol de partida y llevarse a través de las etapas sintéticas para dar un compuesto de Fórmula I en una forma protegida hasta que puedan convertirse en el sustituyente deseado en  $R_1$  a  $R_4$ . Por ejemplo, un alcohol bencílico puede protegerse como un éter bencílico o silil éter u otro grupo protector alcohol; un aldehído puede realizarse como un acetal, y un ácido puede protegerse como un éster u orto éster hasta la desprotección que se desea y realizarse mediante procedimientos bibliográficos.

Esquema 17



**Etapa G** La etapa 1 del Esquema 17 muestra la reducción de un grupo nitro en 45 para dar el grupo amino de 46. Aunque se muestra en la posición 4 del azaindol, la química puede aplicarse a otros isómeros nitro. El procedimiento descrito en Ciurla, H.; Puszko, A.; Khim Geterotsikl Soedin 1996, 10, 1366-1371 usa hidrazina Níquel Raney para la reducción del grupo nitro para dar la amina. Robinson, R. P.; Donahue O, K. M.; Son, P. S.; Wagdy, S. D.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(2), 287-293 describe el uso de hidrogenación y níquel Raney para la reducción del grupo nitro para dar la amina. Se describen condiciones similares por Nicolai, E.; Claude, S.; Teulon, J. M.; J. Heterocycl. Chem. 1994, 31(1), 73-75 para la misma transformación. Las dos referencias siguientes describen algunos reactivos basados en sulfuro o cloruro de trimetilsililo que pueden usarse para la reducción de un grupo nitro en una amina. Hwu, J.R.; Wong, F.F.; Shiao, M.J.; J. Org. Chem. 1992, 57(19), 5254-5255; Shiao, M.J.; Lai, L.L.; Ku, W.S.; Lin, P.Y.; Hwu, J.R.; J. Org. Chem. 1993, 58(17), 4742-4744.

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

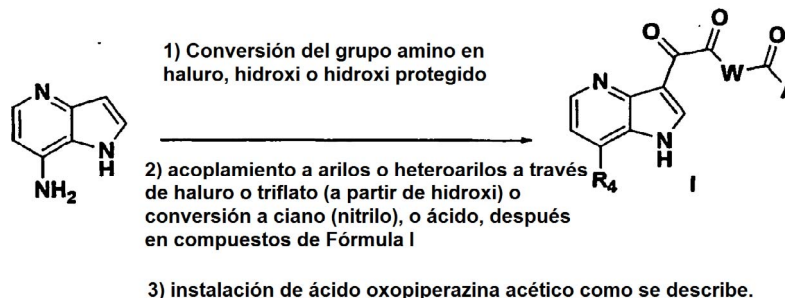
El grupo amino en cualquier posición del azaindol, tal como 46 (Esquema 17), puede convertirse en un grupo hidroxilo usando nitrito sódico, ácido sulfúrico y agua a través del procedimiento de Klemm, L. H.; Zell, R.; J. Heterocycl. Chem. 1968, 5, 773, Bradsher, C. K.; Brown, F. C.; Porter, H. K.; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 2357 describe cómo el grupo hidroxilo puede alquilarse en condiciones convencionales o de Mitsunobu para formar éteres. El grupo amino puede convertirse directamente en un grupo metoxi mediante diazotización (nitrito sódico y ácido) e inmovilización con metanol.

El grupo amino de un azaindol, tal como 46, puede convertirse en flúor a través del procedimiento de Sanchez usando  $\text{HPF}_6$ ,  $\text{NaNO}_2$  y agua mediante el procedimiento descrito en Sanchez, J. P.; Gogliotti, R. D.; J. Heterocycl. Chem. 1993, 30 (4), 855-859. Se describen otros procedimientos útiles para la conversión del grupo amino en flúor en Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1993, 34(18), 2937-2940 and Sanchez, J. P.; Rogowski, J.W.; J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 215.

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

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

Esquema 18

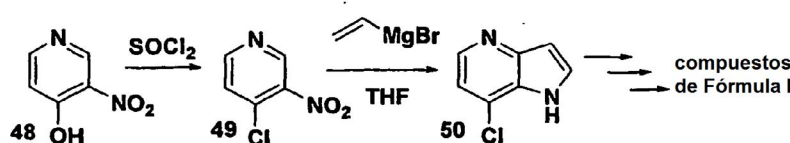


Las Etapas 2 y 3 pueden invertirse según sea apropiado

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

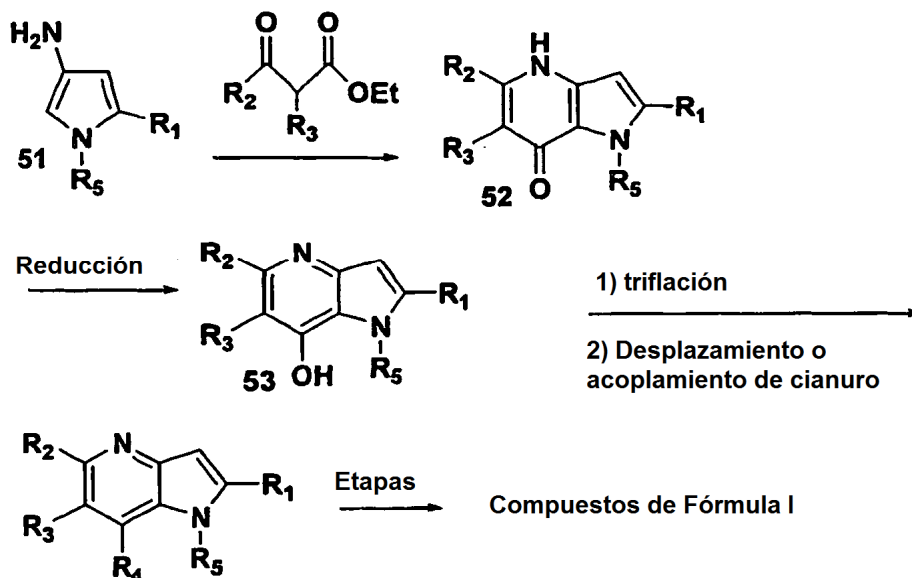
El Esquema 19 muestra la preparación de un 7-cloro-4-azaindol, 50, que puede convertirse en compuestos de Fórmula I mediante la química que se ha descrito previamente, especialmente la metodología de acoplamiento basada en estaño y boro catalizada con paladio que se ha descrito anteriormente. El cloro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

Esquema 19



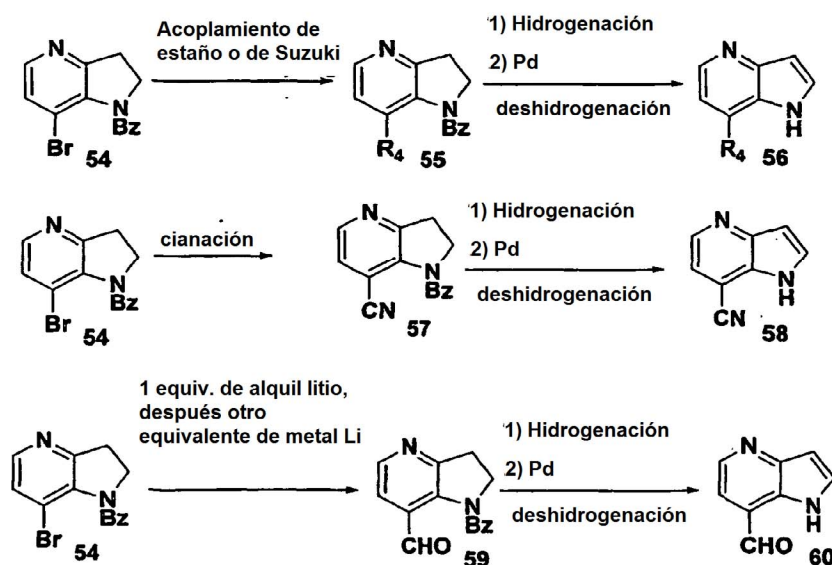
El Esquema 20, a continuación, muestra otra ruta sintética para 4-aza indoles sustituidos. El 3-aminopirrol, 51, se hizo reaccionar para proporcionar la pirrolopiridinona, 52, que después se redujo para dar el hidroxilo azaindol, 53. Las pirrolo [2,3-b]piridinas descritas se prepararon de acuerdo con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

Esquema 20



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

Esquema 21



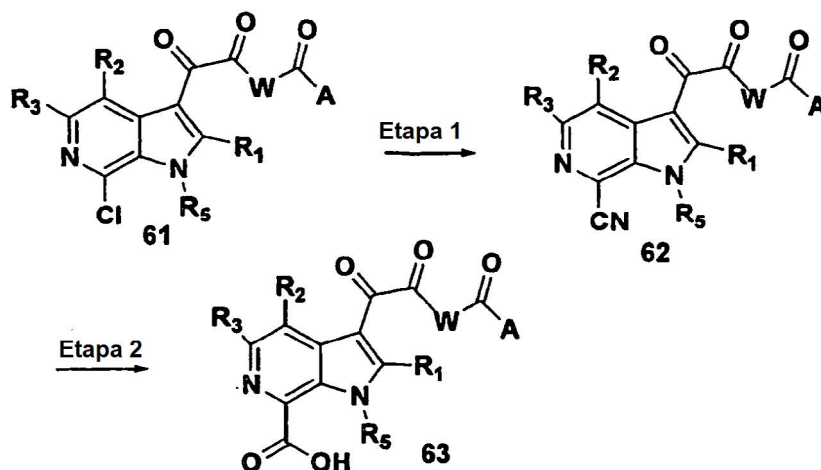
Como alternativa, los derivados de 5-azaindol 7-funcionalizados pueden obtenerse mediante funcionalización usando las metodologías de T. Fukuda y col. Tetrahedron 1999, 55, 9151 y M. Iwao y col. Heterocycles 1992, 34(5), 1031 que se han descrito anteriormente para los 4 ó 6 azaindoles. Las posiciones 4 ó 6 de los 5 aza indoles pueden

funcionalizarse usando el N-óxido de azaindol.

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

5

Esquema 22



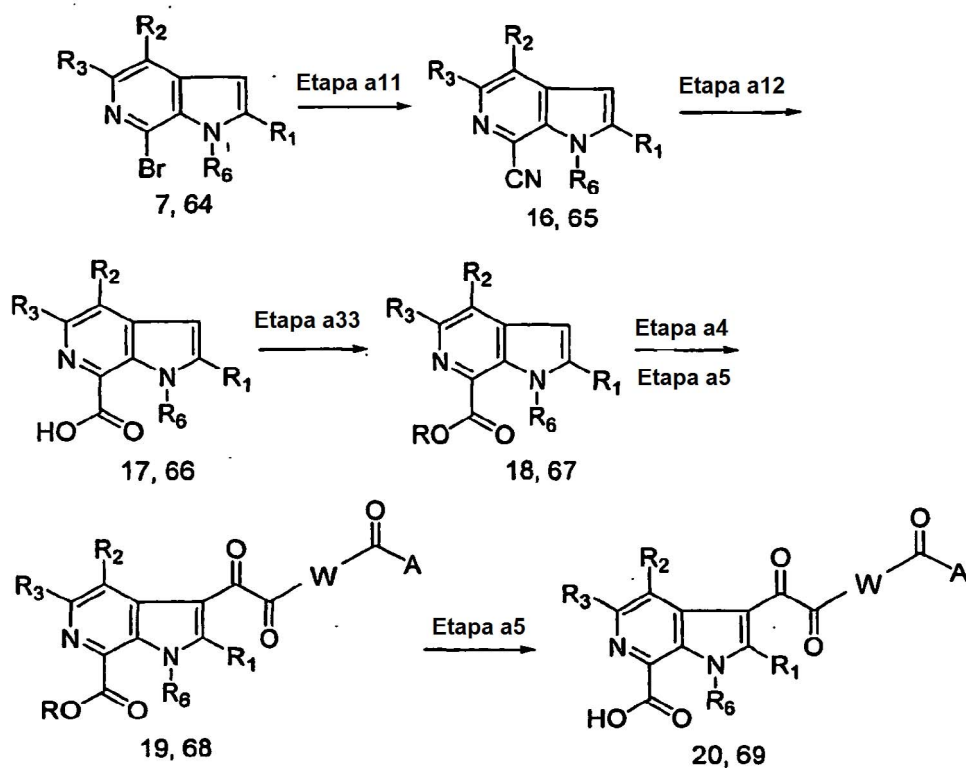
La preparación de azaindol oxoacetilo u oxo piperidinas con ácido carboxílicos puede realizarse a partir de precursores de nitrilo, aldehído o aniónicos a través de hidrólisis, oxidación o inmovilización con CO<sub>2</sub> respectivamente. Como se muestra en el Esquema 22, Etapa 1, o el esquema a continuación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

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

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

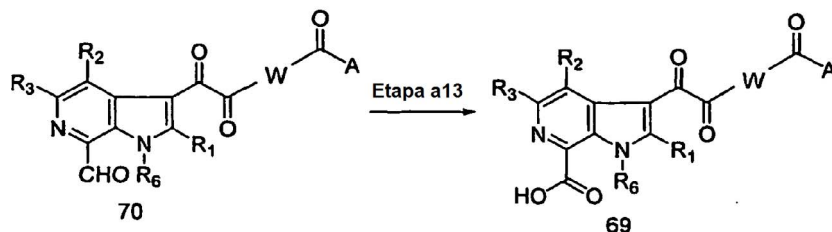
Después, el intermedio de ácido, 66 (Esquema 23), puede esterificarse usando condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción del ácido con diazometano en un disolvente inerte tal como éter, dioxano o THF proporcionará el éster metílico. Después, el intermedio 67 puede convertirse en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

Esquema 23



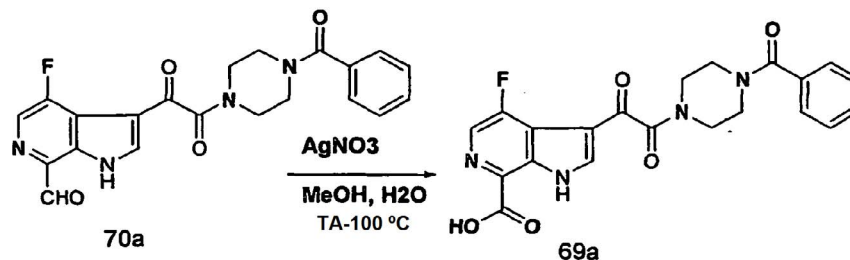
Como se muestra en el Esquema 24, etapa a13, otra preparación de los ácidos indoleoxoacetilpiperazina 7-carboxílicos, 69, se realiza mediante oxidación del 7-carboxaldehído correspondiente, 70. Son adecuados numerosos oxidantes para la conversión de aldehído en ácido y muchos de estos se describen en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

Esquema 24



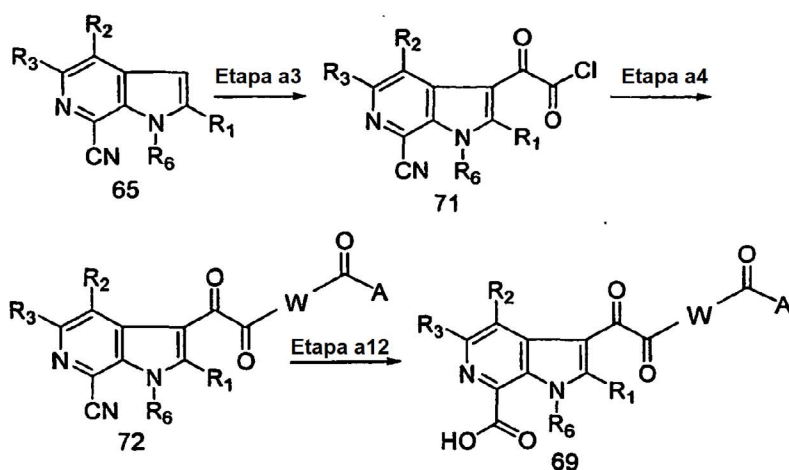
El Esquema 25 proporciona un ejemplo específico de la oxidación de un intermedio de aldehído, 70a, para proporcionar el intermedio de ácido carboxílico, 69a.

Esquema 25

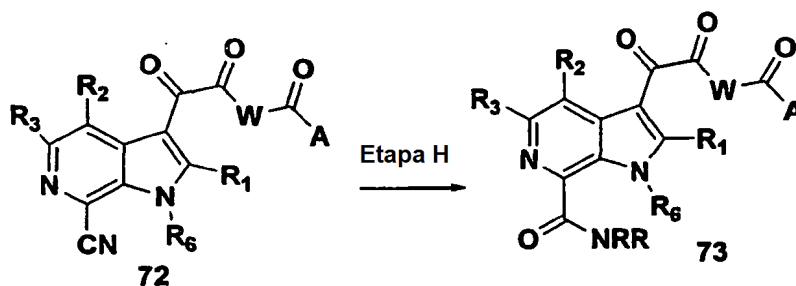


Como alternativa, el intermedio 69 puede prepararse mediante el procedimiento de síntesis de nitrilo realizado en un orden alternativo como se muestra en el Esquema 26. La etapa de hidrólisis de nitrilo puede retrasarse y el nitrilo se lleva a través de la síntesis para proporcionar un nitrilo que puede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

Esquema 26



Esquema 27



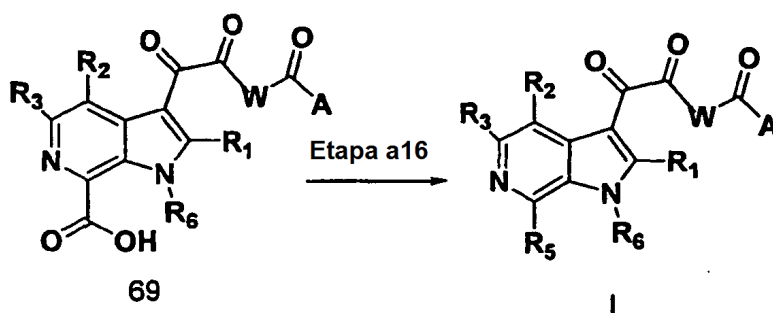
**Etapa H** La conversión directa de nitrilos, tal como 72, en amidas, tal como 73, mostrada en el Esquema 27, Etapa H, puede realizarse usando las condiciones que se describen en Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(4), 1051-1056 (describe el uso de ácido sulfúrico acuoso); Memoli,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

**Etapla I Para NH2**

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

5 **Etapla J**

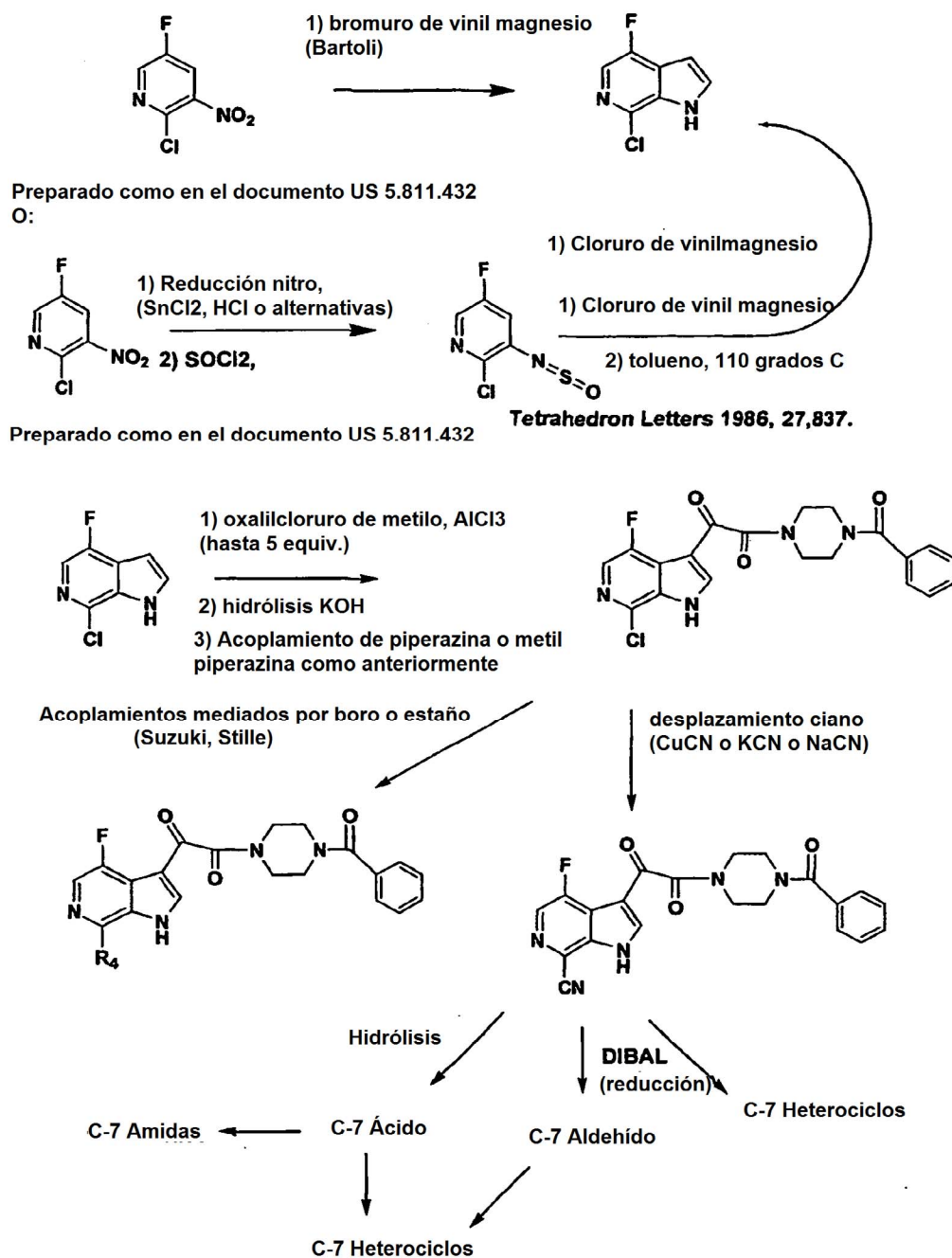
Esquema 28



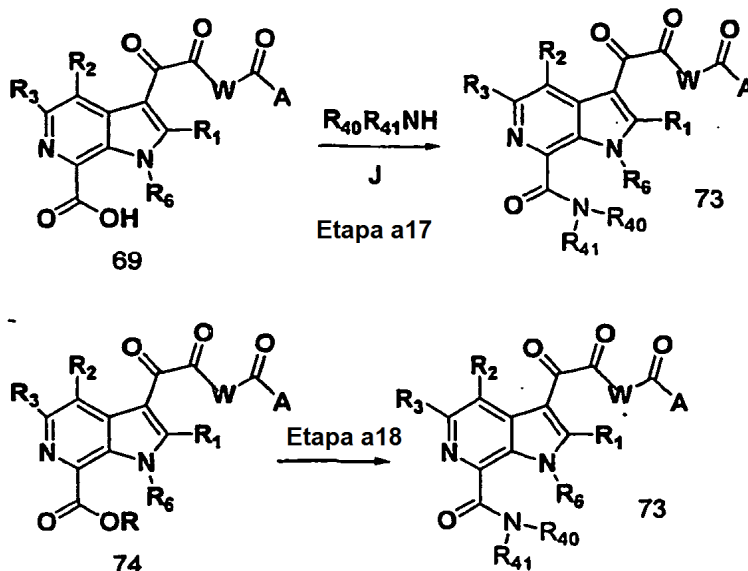
El siguiente esquema (28A) muestra un ejemplo para la preparación de azaindoles 4-fluoro-7-sustituídos a partir de materiales de partida conocidos. Anteriormente se han mencionado referencias para la síntesis de indol de Bartoli. Las condiciones para la transformación en los nitrilos, ácidos, aldehídos,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

10

Esquema 28A



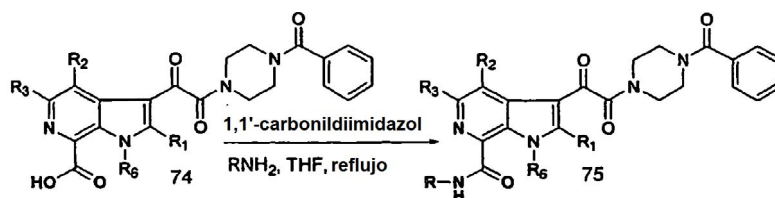
Esquema 29



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

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

Esquema 30



- 20 Los siguientes cuatro procedimientos generales proporcionan una descripción más detallada para la preparación de indol carboamidas, y estos procedimientos se emplearon para la síntesis de compuestos de Fórmula I.

#### Procedimiento 1:

- 25 A una mezcla de un intermedio de ácido, tal como 69, (1 equiv., 0,48 mmol), una amina apropiada (4 equiv.) y DMAP (58 mg, 0,47 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadió EDC (90 mg, 0,47 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h, y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa.

## Procedimiento 2:

5 A una mezcla de una amina apropiada (4 equiv.) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadieron un intermedio de ácido, tal como 69, (25 mg, 0,06 mmol) y NMM (50  $\mu$ l, 0,45 mmol), seguido de EDC (23 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. Los volátiles se evaporaron al vacío; y el residuo se disolvió en MeOH y se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa.

## Procedimiento 3:

10 A una mezcla de un intermedio de ácido, tal como 69, (0,047 mmol), amina (4 equiv.) y DEPBT (preparado de acuerdo con Li, H.; Jiang, X. Ye, Y.; Fan, C.; Todd, R; Goodman, M. Organic Letters 1999, 1, 91; 21 mg, 0,071 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió TEA (0,03 ml, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h; y después se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa.

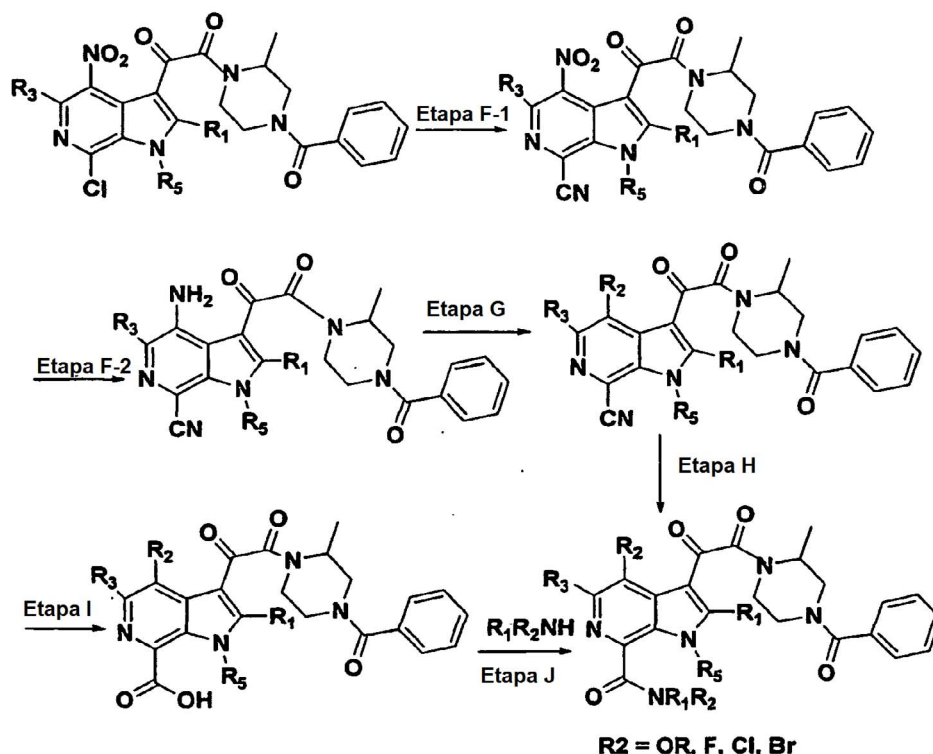
## Procedimiento 4:

15 Una mezcla de un intermedio de ácido, tal como 69, (0,047 mmol) y 8,5 mg (0,052 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol en THF anhidro (2 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2,5 h se añadieron 0,052 mmol de amina y el calentamiento continuó. Después de un periodo adicional de 3~20 h a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un compuesto de Fórmula I

20 Además, el ácido carboxílico puede convertirse en un cloruro de ácido usando reactivos, tales como cloruro de tionilo (puro o en un disolvente inerte) o cloruro de oxalilo en un disolvente tal como benceno, tolueno, THF o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Como alternativa, las amidas pueden formarse por reacción del cloruro de ácido con un exceso de amoníaco, una amina primaria o secundaria en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, THF o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o con cantidades estequiométricas de aminas en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o una base tal como piridina o 2,6-lutidina. Como alternativa, el cloruro de ácido puede hacerse reaccionar con una amina en condiciones básicas (normalmente hidróxido sódico o potásico) en mezclas de disolventes que contienen agua y posiblemente un co-disolvente miscible tal como dioxano o THF. El Esquema 25B representa una preparación típica de un cloruro de ácido y derivación en una amida de Fórmula I. Además, el ácido carboxílico puede convertirse en un éster, preferiblemente un éster metílico o etílico y después reaccionar con una amina. El éster puede formarse mediante la reacción con diazometano o, como alternativa, trimetilsilil diazometano usando condiciones convencionales que se conocen bien en la técnica. Pueden encontrarse referencias y procedimientos para el uso de estas u otras reacciones de formación de ésteres en la referencia 52 ó 54.

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

Esquema 31



El Esquema 31 muestra transformaciones sintéticas en un cloro nitro azaindol. La Etapa F-1 del Esquema 31 puede realizarse de acuerdo con los siguientes procedimientos: Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y.; J. Heterocycl. Chem. 1995, 32(5), 1517-1519;

Yutilov, Y.M.; Svertilova, I. A.; Khim Geterotsikl Soedin 1994, 8, 1071-1075; y Prager, R.H.; Tsopelas, C.; Heisler, T.; Aust. J. Chem. 1991, 44(2), 277-285. La Etapa F-2 del Esquema 31 puede realizarse de acuerdo con los procedimientos expuestos en: Ciurla, H.; Puszko, A.; Khim Geterotsikl Soedin 1996, 10, 1366-1371; Robinson, R.P.; Donahue, K.M.; Son, P.S.; Wagdy, S.D.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(2), 287-293; Nicolai, E.; Claude, S.; Teulon, J. M.; J. Heterocycl. Chem. 1994, 31(1), 73-75; Hwu, J.R.; Wong, F.F.; Shiao, M.-J.; J. Org. Chem. 1992, 57(19), 5254-5255; Shiao, M.-J.; Lai, L.-L.; Ku, W.-S.; Lin, P.-Y.; Hwu, J.R.; J. Org. Chem. 1993, 58(17), 4742-4744.

La introducción de un sustituyente alcoxi o ariloxi en el azaindol (Etapa G, Esquema 31, R<sub>2</sub> es alcoxi o ariloxi) puede realizarse mediante los procedimientos descritos en Klemm, L.H.; Zell, R.; J. Heterocycl. Chem. 1968, 5, 773; Bradsher, C. K.; Brown, F. C.; Porter, H. K.; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 2357; y Hodgson, H. H.; Foster, C. K.; J. Chem. Soc. 1942, 581.

La introducción de un sustituyente flúor en el azaindol (Etapa G, Esquema 31) puede realizarse de acuerdo con los procedimientos que se describen en Sanchez, J. P.; Gogliotti, R. D.; J. Heterocycl. Chem. 1993, 30(4), 855-859; Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1993, 34(18), 2937-2940; y Sanchez, J.P.; Rogowski, J.W.; J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 215.

La introducción de un sustituyente cloro en el azaindol (Etapa G, Esquema 31) puede realizarse de acuerdo con los procedimientos que se describen en Ciurla, H.; Puszko, A.; Khim Geterotsikl Soedin 1996, 10, 1366-1371; Raveglia, L.F.; Giardinal, G.A.M.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 557-559; Matsumoto, J.I.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Mishimura, Y.; Egawa, H.; Mishimura, H.; J. Med. Chem. 1984, 27(3), 292; Lee, T.-C.; Salemnick, G.; J. Org. Chem. 1975, 24, 3608.

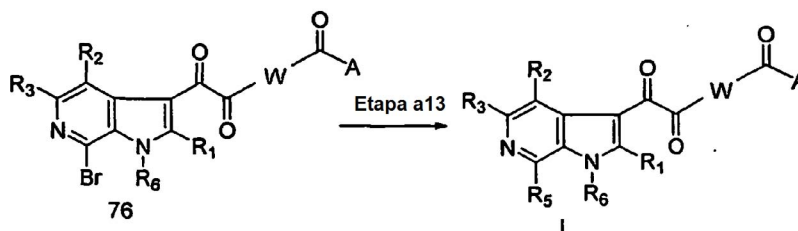
La introducción de un sustituyente bromo en el azaindol (Etapa G, Esquema 31) puede realizarse de acuerdo con los procedimientos que se describen en Raveglia, L.F.; Giardina, G.A.M.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 557-559; Talik, T.; Talik, Z.; Ban-Oganowska, H.; Synthesis 1974, 293; Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Can. J. Chem. 1966, 44, 1765.

Se conoce bien en la técnica que los heterociclos pueden prepararse a partir de un aldehído, ácido carboxílico, éster del ácido carboxílico, amida del ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico, o un resto ciano o unirse a otro carbono sustituido por un bromuro u otro grupo saliente, tal como un triflato, mesilato, cloruro, yoduro o fosfonato.

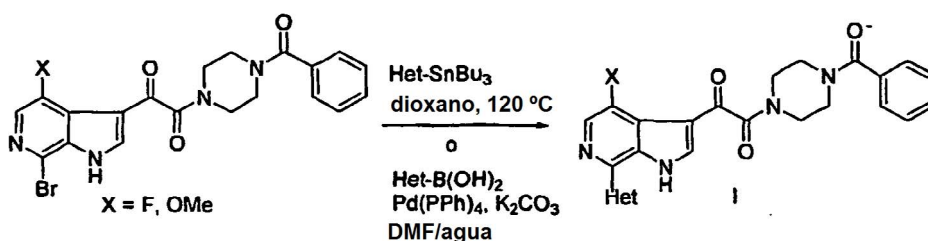
Los procedimientos para preparar dichos intermedios a partir de intermedios definidos por el intermedio de ácido carboxílico, 69, el intermedio de bromo, 76, o el intermedio de aldehído, 70 descritos anteriormente se conocen por un experto químico típico. Los procedimientos o tipos de heterociclos que pueden construirse se describen en la bibliografía química. Algunas referencias representativas para descubrir dichos heterociclos y su construcción se incluyen en la referencia 55 a 67 pero no deben interpretarse como limitantes de ningún modo. Sin embargo, el examen de estas referencias muestra que están disponibles muchos procedimientos versátiles para sintetizarse los heterociclos diversamente sustituidos y es evidente para un experto en la técnica que estos pueden aplicarse para preparar compuestos de Fórmula I. Los químicos muy versados en la técnica ahora pueden descubrir fácil, rápida y rutinariamente numerosas reacciones para preparar heterociclos, amidas, oximas u otros sustituyentes a partir de los materiales de partida que se han mencionado anteriormente buscando reacciones o preparaciones usando una base de datos electrónica convencional, tal como Scifinder (American Chemical Society), Crossfire (Beilstein), Theilheimer o Reaccs (MDS). Las condiciones de reacción identificadas por una búsqueda de este tipo pueden emplearse entonces usando los sustratos descritos en esta solicitud para producir todos los compuestos previstos e incluidos por esta invención. En el caso de amidas, pueden usarse aminas disponibles en el mercado en la síntesis. Como alternativa, los programas de búsqueda que se han mencionado anteriormente pueden usarse para localizar preparaciones de la bibliografía de aminas conocidas o procedimientos para sintetizar nuevas aminas. Después, estos procedimientos pueden realizarse por un experto típico en la técnica para proporcionar los compuestos de Fórmula I para su uso como agentes antiviricos.

Como se muestra a continuación en el Esquema 32, etapa a13, los azaindoles sustituidos adecuados, tales como el intermedio de bromoazaindol, 76, pueden experimentar acoplamientos mediados por metales con grupos arilo, heterociclos o vinil estannanos para proporcionar los compuestos de Fórmula I, en la que R<sub>5</sub> es arilo, heteroarilo o heteroalíclico por ejemplo. Los intermedios de bromoazaindol, 76 (o triflatos o yoduros de azaindol) pueden experimentar acoplamiento del tipo Stille con heteroarilestannanos como se muestra en el Esquema 32, etapa a13. Las condiciones para esta reacción se conocen bien en la técnica y las referencias 68-70, así como la referencia 52 proporcionan numerosas condiciones además de los ejemplos específicos proporcionados en el Esquema 14 y en las realizaciones específicas. Puede reconocerse bien que un indol estannano también puede acoplarse a un haluro o triflato heterocíclico o de arilo para construir compuestos de Fórmula I. El acoplamiento Suzuki (referencia 71) entre el intermedio de bromo, 76, y un boronato adecuado también puede emplearse, y se incluyen algunos ejemplos específicos en esta solicitud.

Esquema 32

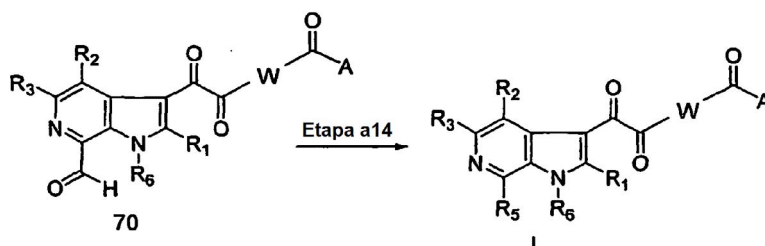


Esquema 33

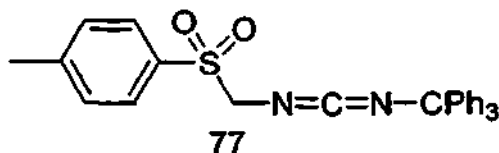


Como se muestra en el Esquema 34, etapa a14, los intermedios de aldehído, 70, pueden usarse para generar numerosos compuestos de Fórmula I. El grupo aldehído puede ser un precursor para cualquiera de los sustituyentes R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> pero la transformación para R<sub>5</sub> se representa anteriormente por motivos de simplicidad. El intermedio de aldehído 70, puede hacerse reaccionar para incorporarse en un anillo como

Esquema 34



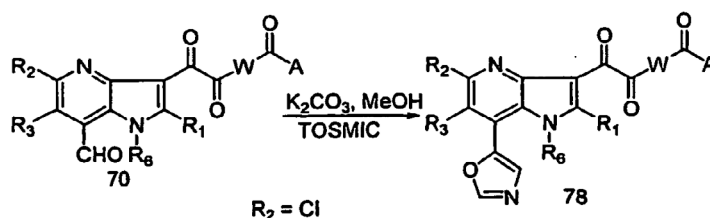
se describe en las reivindicaciones o puede convertirse en un grupo acídico. El aldehído, 70, puede hacerse reaccionar con un reactivo basado en Tosmic para generar oxazoles (referencias 42 y 43 por ejemplo). El aldehído, 70, puede hacerse reaccionar con un reactivo Tosmic y después con una amina para dar imidazoles como en la referencia 72, o el intermedio de aldehído, 70, puede hacerse reaccionar con hidroxilamina para dar una oxima, que es un compuesto de Fórmula I como se describe a continuación. La oxidación de la oxima con NBS, hipoclorito de t-butilo, o los demás reactivos conocidos proporcionarán el N-óxido que reacciona con alquinos o 3 alcoxi vinil ésteres para dar isoxazoles de sustitución variable. La reacción del intermedio de aldehído 70, con el reactivo conocido, 77 (referencia 70) mostrado a continuaciones en condiciones básicas, proporcionará 4-aminotritil oxazoles.



La eliminación del grupo tritilo proporcionará 4-amino oxazoles que pueden estar sustituidos por acilación, alquilación reductora o reacciones de alquilación o reacciones de formación de heterociclo. El tritilo puede reemplazarse con un grupo protector alternativo, tal como un monometoxi tritilo, CBZ, bencilo o un grupo sililo apropiado si se desea. La referencia 73 demuestra la preparación de oxazoles que contienen un resto de trifluorometilo, y las condiciones descritas en el mismo demuestran la síntesis de oxazoles con grupo metilo fluorados adjuntos a ellos.

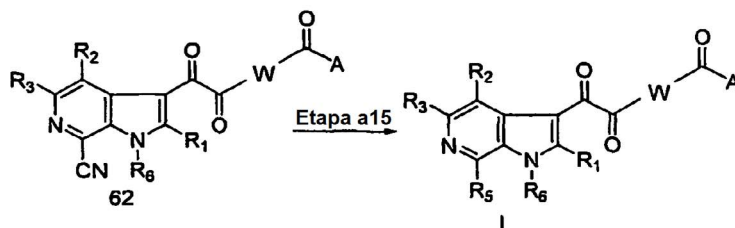
El aldehído también puede hacerse reaccionar con un metal o Grignard (alquilo, arilo o heteroarilo) para generar alcoholes secundarios. Estos serán eficaces o pueden oxidarse para dar la cetona con TPAP o  $\text{MnO}_2$  o PCC, por ejemplo, para proporcionar cetonas de Fórmula I que pueden utilizarse para el tratamiento o reacción con reactivos metálicos para dar alcoholes terciarios, o como alternativa convertirse en oximas por reacción con clorhidrato de hidroxilaminas en disolventes etanólicos. Como alternativa, el aldehído puede convertirse en bencil aminas a través de afinación reductora. Un ejemplo de formación de oxazol a través de un reactivo Tosmic se muestra a continuación en el Esquema 35. La misma reacción trabajará con aldehídos en otras posiciones y también en las series 5 y 6 aza indol.

Esquema 35



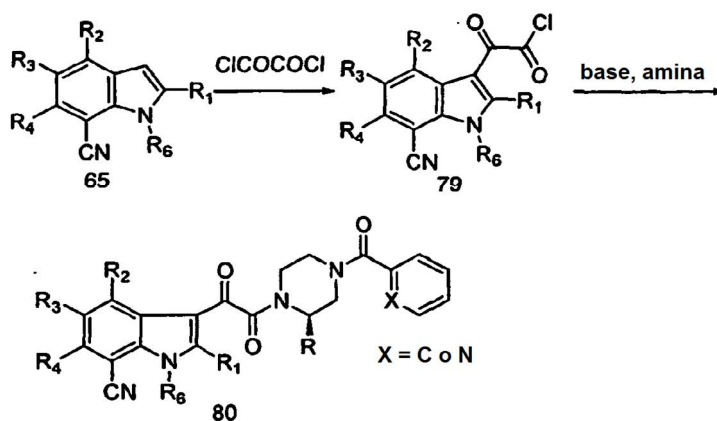
El Esquema 36 muestra en la etapa a15 un intermedio ciano, tal como 62, que puede convertirse directamente en compuestos de Fórmula I a través de formación de heterociclos o reacción con reactivos organometálicos.

Esquema 36



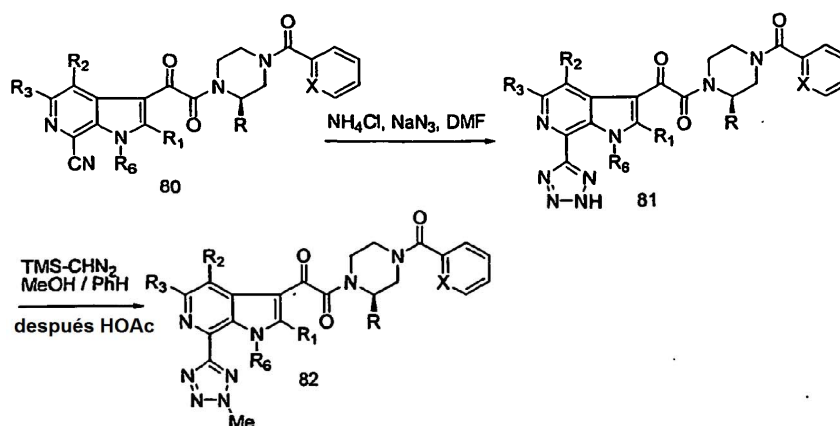
El Esquema 37 muestra un procedimiento de acilación de un intermedio de cianoindol de fórmula 65 con cloruro de oxalilo que proporcionará cloruro de ácido, 79, que después puede acoplarse con la amina apropiada en presencia de una base para proporcionar 80.

Esquema 37



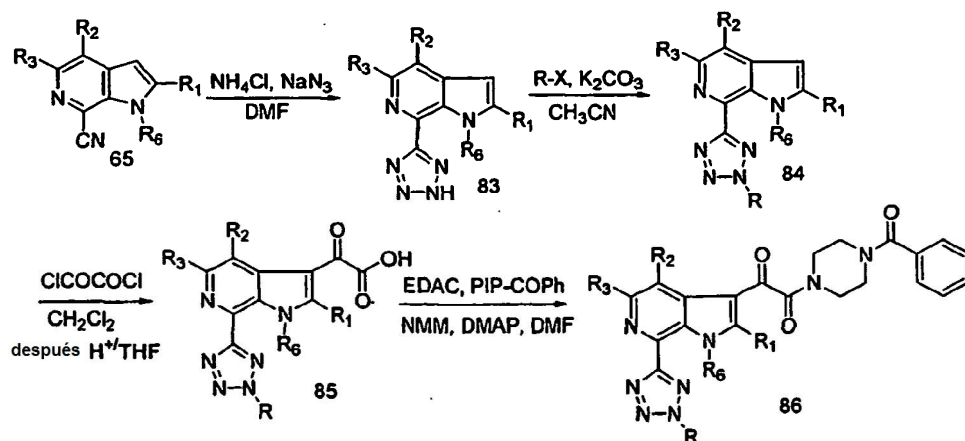
El intermedio de nitrilo, 80, puede convertirse en el tetrazol de fórmula 81, que después puede alquilarse con trimetilsilildiazometano para dar el compuesto de fórmula 82 (Esquema 38).

Esquema 38



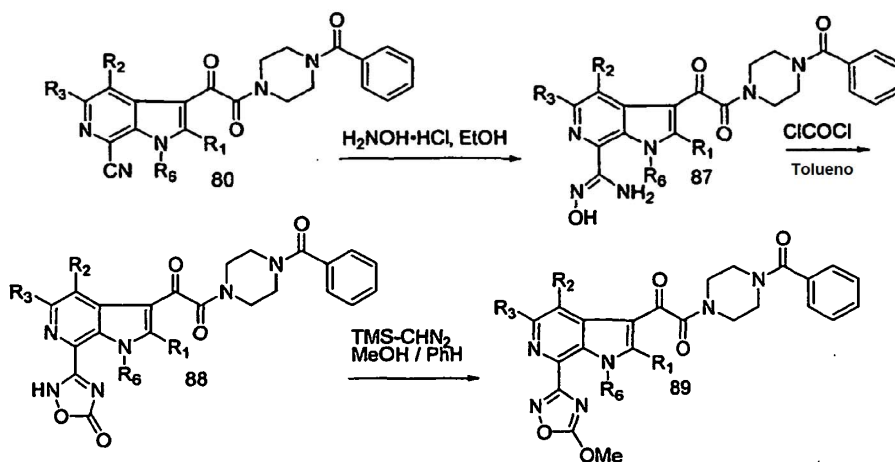
La alquilación de tetrazol con haluros de alquilo se realizará antes de la acilación de azaindol como se muestra en el Esquema 39. El Intermedio 65 puede convertirse en tetrazol, 83, que puede alquilarse para proporcionar 84. Después, el Intermedio 84 puede acilarse e hidrolizarse para proporcionar 85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

Esquema 39



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

Esquema 40



Un 7-cianoindol, tal como 80, puede convertirse de forma eficaz en el éster imidato en condiciones de Pinner convencionales usando 1,4-dioxano como disolvente. El éster imidato puede hacerse reaccionar con nucleófilos de nitrógeno, oxígeno y azufre para proporcionar indoles C7-sustituidos, por ejemplo: imidazolininas, bencimidazoles, azabencimidazoles, oxazolininas, oxadiazoles, tiazolininas, triazoles, pirimidinas y amidinas, etc. Por ejemplo, el imidato puede hacerse reaccionar con acetil hidrazida con calentamiento en un disolvente de no participación, tal como dioxano, THF o benceno, por ejemplo (puede ser necesario añadir una base acuosa o una base acuosa en un disolvente alcohólico para realizar una ciclación deshidratante final en algunos casos) para formar una metil triazina. Pueden usarse otras hidrazinas. También pueden instalarse triazinas a través del acoplamiento de estanil triazinas con 4, 5, 6 ó 7-bromo o cloro azaindoles. Los ejemplos proporcionan un ejemplo de la formación de muchos de estos heterociclos.

## Referencias:

(1) Das, B. P.; Boykin, D. W. J. Med. Chem. 1977, 20, 531,

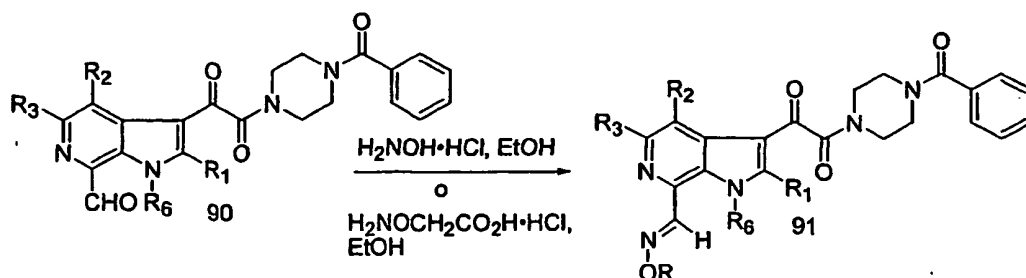
(2) Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 1393,

(3) Francesconi, I.; Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R.; McCurdy, D.; Boykin, D. W. J. Med. Chem. 1999, 42, 2260.

El Esquema 41 muestra que la adición de hidroxilamina o ácido hidroxilamina acético a un intermedio de aldehído 90

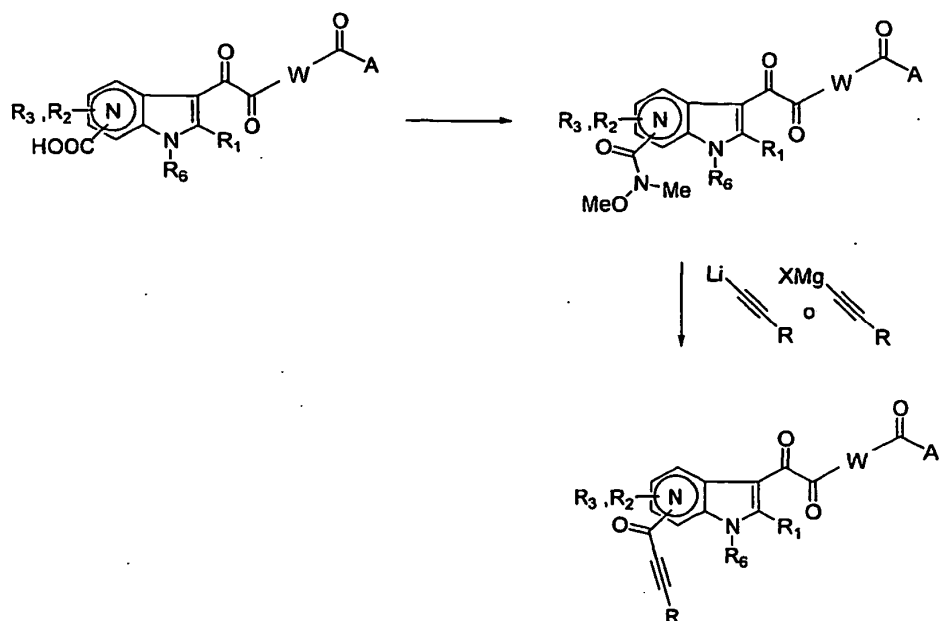
puede dar oximas de Fórmula 91.

Esquema 41

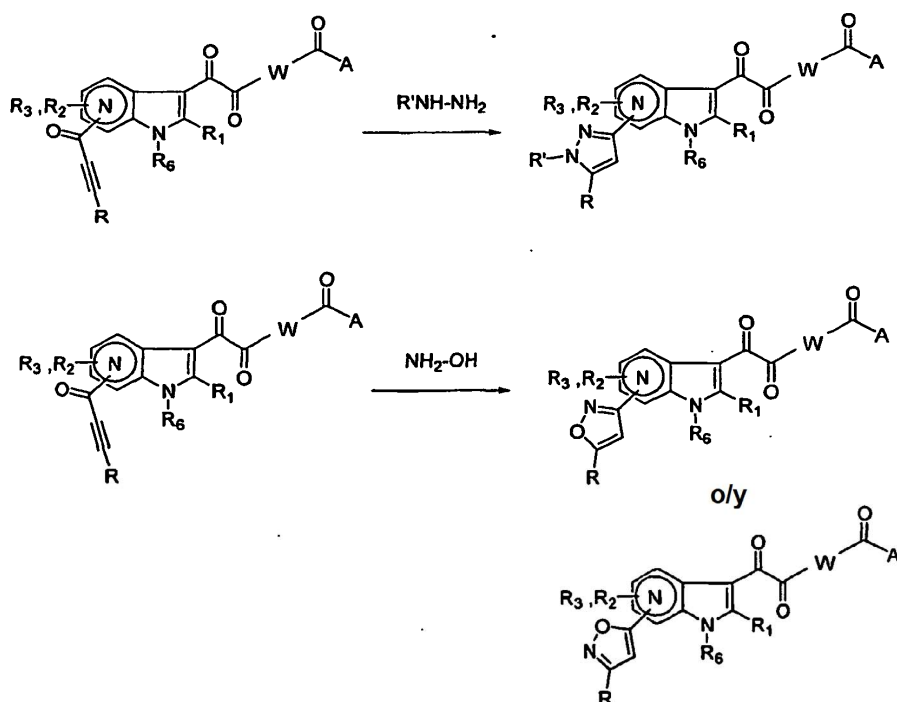


Un ácido puede ser un precursor para los sustituyentes  $R_1$  a  $R_5$  cuando ocupa la posición correspondiente, tal como  $R_5$  como se muestra en el Esquema 42.

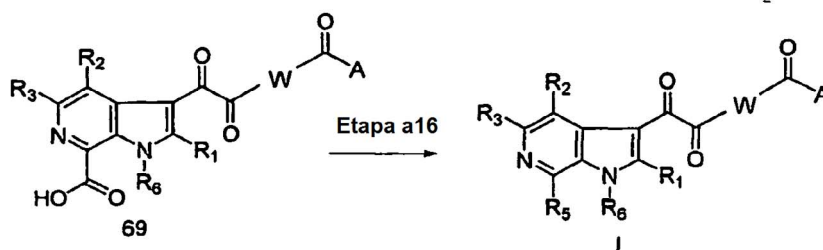
Esquema 41a



Esquema 41a (continuación)



Esquema 42



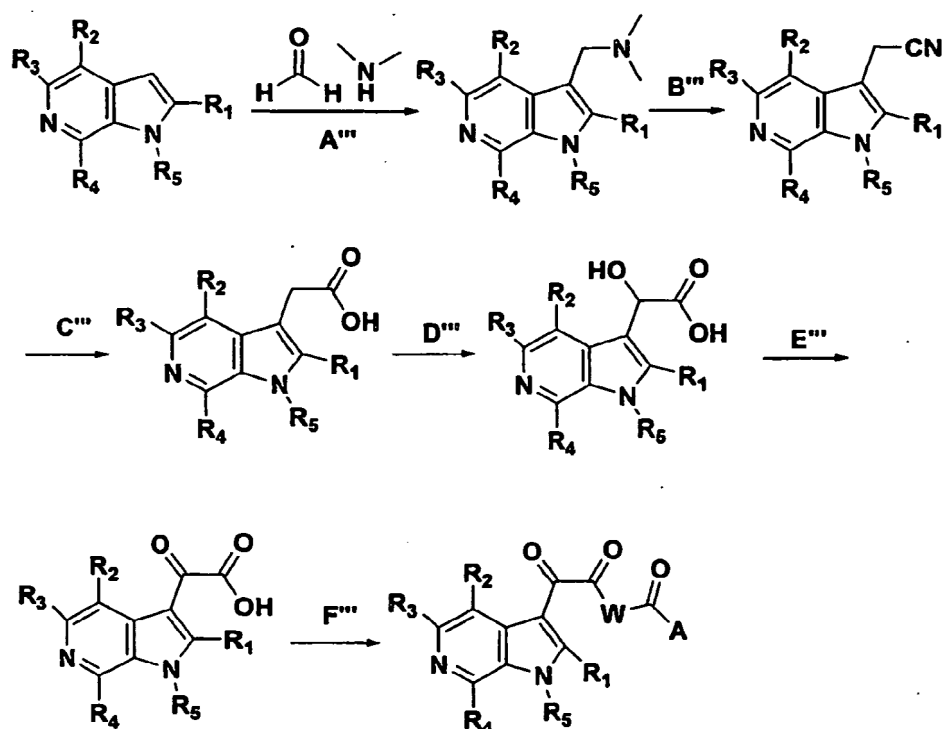
- 5 Puede usarse un intermedio de ácido, tal como 69, como un precursor versátil para generar numerosos compuestos sustituidos. El ácido puede convertirse en bromuro de hidrazonilo y después un pirazol a través de la referencia 74. Un procedimiento para la síntesis de heterociclos general será convertir el ácido en una alfa bromo cetona (ref. 75) mediante la conversión en el cloruro de ácido usando procedimientos convencionales, reacción con diazometano, y finalmente reacción con HBr. La alfa bromo cetona puede usarse para preparar muchos compuestos diferentes de
- 10 Fórmula I ya que puede convertirse en muchos heterociclos u otros compuestos de Fórmula I. Las alfa amino cetonas pueden prepararse mediante desplazamiento del bromuro con aminas. Como alternativa, la alfa bromo cetona puede usarse para preparar heterociclos no disponibles directamente a partir del aldehído o el ácido. Por ejemplo, el uso de las condiciones de Hulton en la referencia 76 para reaccionar con la alfa bromo cetona proporcionará oxazoles. La reacción de la alfa bromocetona con urea a través de los procedimientos de referencia
- 15 77 proporcionará 2-amino oxazoles. La alfa bromocetona también puede usarse para generar furanos usando beta ceto ésteres (ref. 78-80) u otros procedimientos, pirroles (a partir de beta dicarbonilos como en la ref. 81 o mediante procedimientos de Hantsch (ref. 82), tiazoles, isoxazoles e imidazoles (ref. 83) por ejemplo usando procedimientos bibliográficos. El acoplamiento del cloruro de ácido que se ha mencionado anteriormente con N-metil-O-metil hidroxil amina proporcionará una "Amida de Weinreb" que puede usarse para reaccionar con alquil litio o reactivos de
- 20 Grignard para generar cetonas. La reacción del anión de Weinreb con un dianión de una hidroxil amina generará isoxazoles (ref. 84). La reacción con un litio acetilénico u otro carbanión generará alquínil indol cetonas. La reacción de este intermedio de alquínilo con diazometano u otros compuestos diazo dará pirazoles (ref. 85). La reacción con azida o hidroxil amina proporcionará heterociclos después de la eliminación del agua. Los óxidos de nitrilo reaccionarán con la alquínil cetona para dar isoxazoles (ref. 86). La reacción del ácido inicial para proporcionar un cloruro de ácido usando, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo o trifeníl fosfina/tetracloruro de carbono proporciona un intermedio tal como se ha indicado anteriormente. La reacción del cloruro de ácido con un isocianuro
- 25

de alfa éster-sustituido y una base proporcionará oxazoles 2-sustituídos (ref. 87). Estos pueden convertirse en aminas, alcoholes o haluros usando reducciones convencionales o transposición del tipo Hoffman/Curtius.

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

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

Esquema 43



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

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

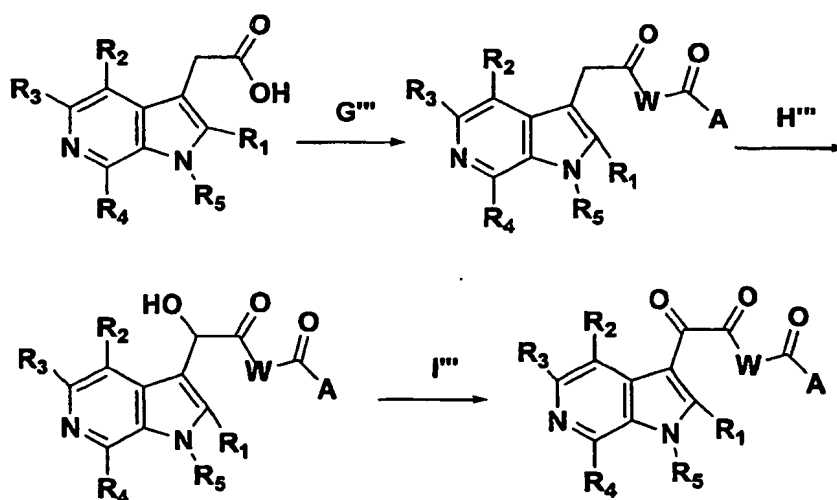
La Etapa E''' del Esquema 43 muestra procedimientos para la oxidación del alfa hidroxí éster para dar la cetona que pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Mohand, S.A.; Levina, A.; Muzart, J.; Synth. Comm. 1995, 25 (14), 2051-2059. Un procedimiento preferido para la etapa E''' es el de Ma, Z.; Bobbitt, J.M.; J. Org. Chem. 1991, 56(21), 6110-6114 que utiliza 4-(NH-Ac)-TEMPO en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de ácido para toluenosulfónico. El procedimiento descrito en Corson, B.B.; Dodge, R.A.; Harris, S.A.; Hazen, R.K.; Org. Synth. 1941, I, 241 para la oxidación del alfa hidroxí éster para dar la cetona usa KmnO<sub>4</sub> como oxidante. Otros procedimientos para la oxidación del alfa hidroxí éster para dar la cetona incluyen los descritos en Hunaeus; Zincke; Ber. Dtsch Chem. Ges. 1877, 10, 1489; Acree; Am. Chem. 1913, 50, 391; y Claisen; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1877,

10, 846.

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

5

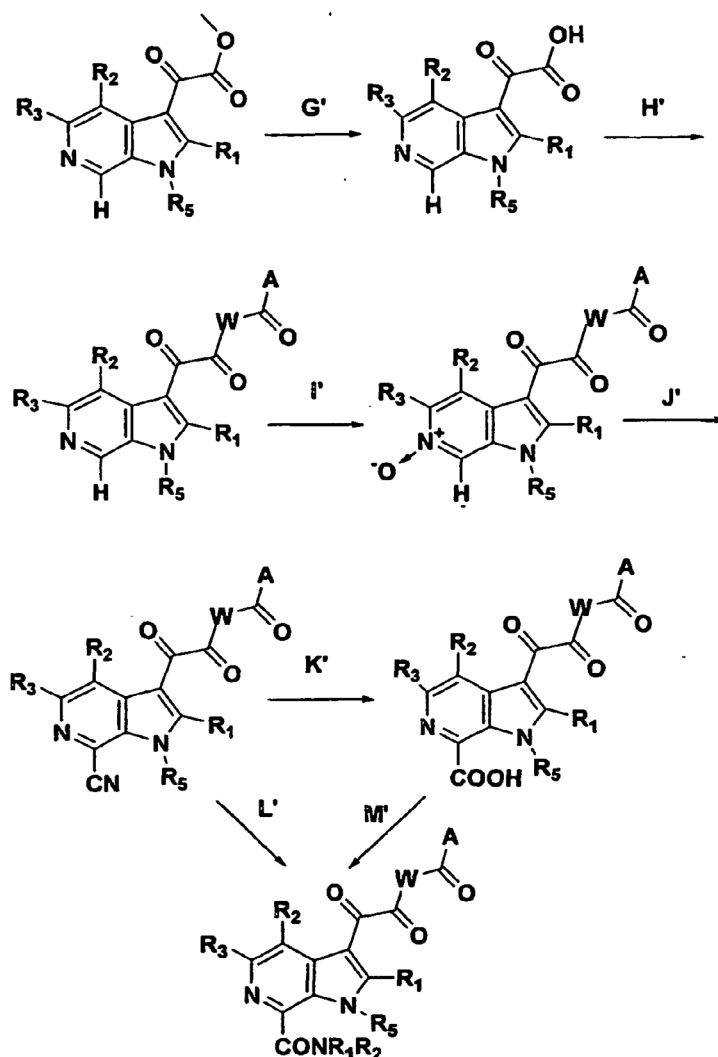
Esquema 44



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

10

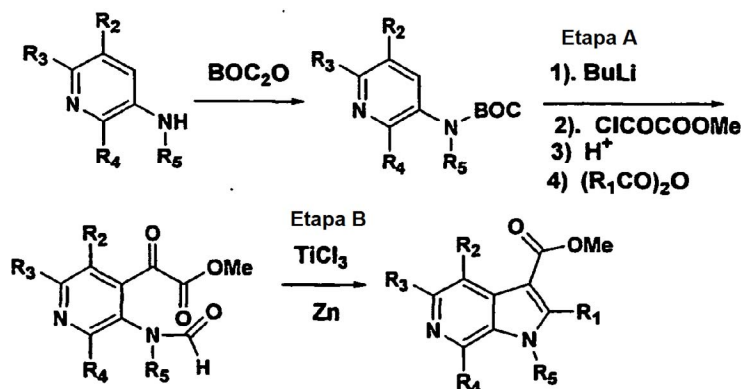
Esquema 45



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

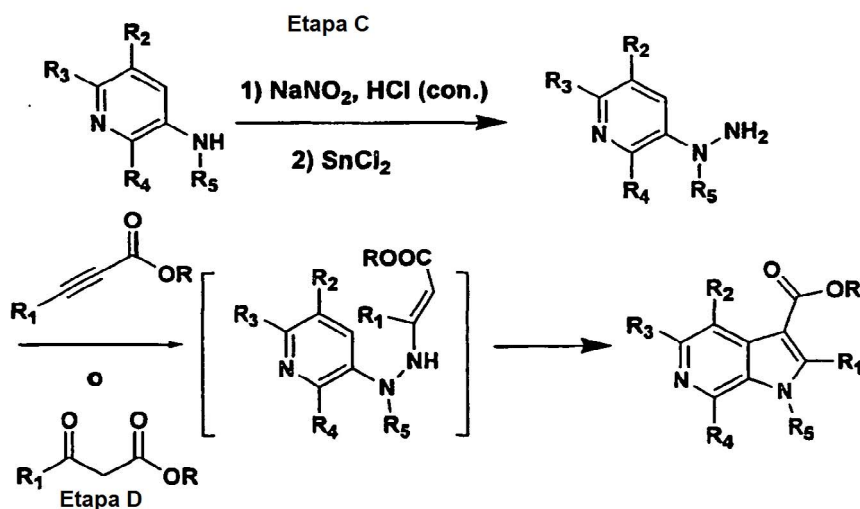
Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; Indian J. Chem., Sect B 1994, 33 (7), 679-682.

Esquema 46



El Esquema 46 muestra un procedimiento que puede usarse para la síntesis de un derivado de ácido azaindol acético. La protección del grupo amina puede realizarse por tratamiento con dicarbonato de di-terc-butilo para introducir el grupo t-Butoxicarbonilo (BOC). Después, la introducción del resto oxalato puede realizarse como se muestra en la Etapa A del Esquema 46 de acuerdo con los procedimientos descritos en Hewawasam, P.; Meanwell, N. A.; Tetrahedron Lett. 1994, 35(40), 7303-7306 (usando t-Buli, o s-buli, THF); o Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M.; J. Org. Chem. 1992, 57(25), 6833-6837 (usando t-Buli). Después, el intermedio formado de este modo puede ciclarse para formar el azaindol como se muestra en la Etapa B del Esquema 46 de acuerdo con los procedimientos descritos en Fuerstner, A.; Ernst, A.; Krause, H.; Ptock, A.; Tetrahedron 1996, 52(21), 7329-7344 (usando TiCl<sub>3</sub>, Zn, DME); o Fuerstner, A.; Hupperts, A.; J. Am. Chem. Soc. 1995, 117(16), 4468-4475 (usando Zn, exceso de Tms-Cl, TiCl<sub>3</sub> (cat.), MeCN).

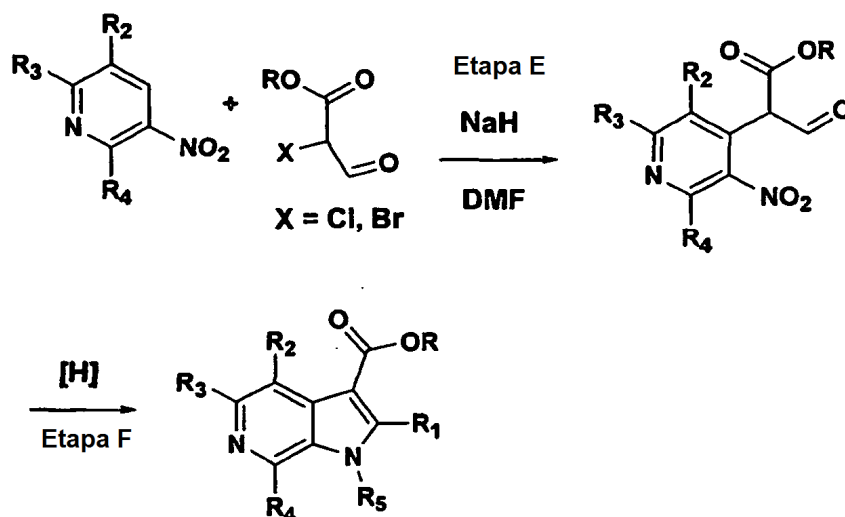
Esquema 47



El Esquema 47 describe una síntesis alternativa que puede usarse para preparar derivados de ácido azaindol acético. La Etapa C del Esquema 47 puede realizarse usando los procedimientos descritos en Harden, F.A.; Quinn, R.J.; Scammells, P.J.; J. Med. Chem. 1991, 34(9), 2892-2898 [uso de 1, NaNO<sub>2</sub>, HCl 2 conc., SnCl<sub>2</sub>, HCl conc. (cat.)]. Típicamente, 10 equivalentes de NaNO<sub>2</sub> y 1,0 equivalentes de sustrato reaccionaron a 0 °C durante 0,25 a 1 h, y a esta mezcla de reacción se le añadieron 3,5 equivalentes de SnCl<sub>2</sub>. Como alternativa, puede usarse el procedimiento descrito en De Roos, K.B.; Salemink, C.A.; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1971, 90, 1181 (uso de NaNO<sub>2</sub>, AcOH, H<sub>2</sub>O). El intermedio formado de este modo puede hacerse reaccionar adicionalmente y ciclarse para proporcionar derivados de ácido azaindol acético como se muestra en la Etapa D del Esquema 47 y de acuerdo con los procedimientos descritos en Atkinson, C. M.; Mattocks, A. R.; J. Chem. Soc. 1957, 3722; Ain Khan, M.; Ferreira Da Rocha, J.; Heterocycles 1978, 9, 1617; Fusco, R.; Sannicola, F.; Tetrahedron 1980, 36, 161 [uso de HCl (conc)];

Abramovitch, R. A.; Spenser, I. D.; Adv. Heterocycl. Chem. 1964, 3, 79 (uso de  $\text{ZnCl}_2$ , p-Cimeno); y Clemo, G. R.; Holt, R. J. W.; J. Chem. Soc. 1953, 1313; (uso de  $\text{ZnCl}_2$ , EtOH, tubo cerrado herméticamente).

Esquema 48

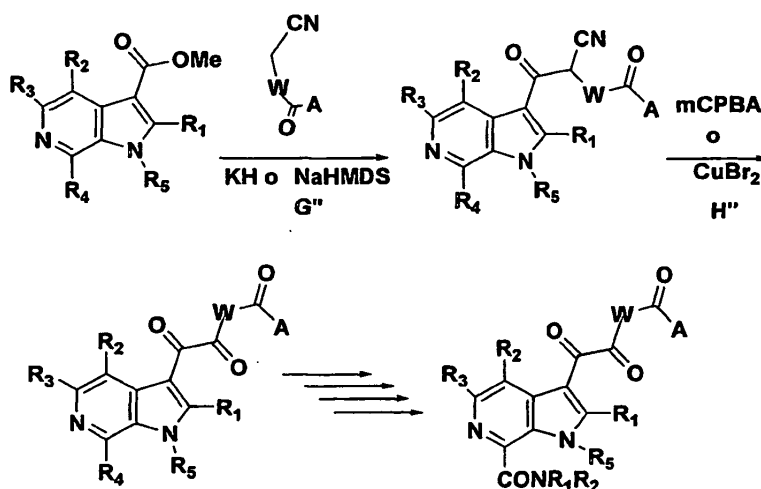


- 5 El Esquema 48 representa otra ruta posible para dar los derivados de ácido azaindol acético. La Etapa E del Esquema 48 puede realizarse como se muestra o de acuerdo con procedimientos, tales como los descritos en Yurovskaya, M.A.; Kha mlova, I.G.; Nesterov, V.N.; Shishkin, O.V.; Struchkov, T.; Khim Geterotsikl Soedin 1995, 11, 1543-1550; Grzegozek, M.; Wozniak, M.; Baranski, A.; Van Der Plas, H.C.; J. Heterocycl. Chem. 1991, 28(4), 1075-1077 (uso de NaOH, DMSO); Lawrence, N.J.; Liddle, J.; Jackson, D.A.; Tetrahedron Lett. 1995, 36(46), 8477-8480 (uso de NaH, DMSO); Haglund, O.; Nilsson, M.; Synthesis 1994, 3, 242-244; (uso de 2,5 equiv. de  $\text{CuCl}$ , 3,5 equiv. de tBu-OK, DME, Py); Makosza, M.; Sienkiewicz, K.; Wojciechowski, K.; Synthesis 1990, 9, 850-852; (uso de KO-tBu, DMF); Makosza, M.; Nizamov, S.; Org. Prep. Proceed Int. 1997, 29(6), 707-710; (uso de tBu-OK, THF). La Etapa F del Esquema 48 muestra la reacción de ciclación que puede proporcionar los derivados de ácido azaindol acético. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con procedimientos tales como los descritos en Frydman, B.; Baldain, G.; Repetto, J. C.; J. Org. Chem. 1973, 38, 1824 (uso de  $\text{H}_2$ , Pd-C, EtOH); Bistryakova, I. D.; Smimova, N. M.; Safonova, T. S.; Khim Geterotsikl Soedin 1993, 6, 800-803 (uso de  $\text{H}_2$ , Pd-C (cat.), MeOH); Taga, M.; Ohtsuka, H.; Inoue, I.; Kawaguchi, T.; Nomura, S.; Yamada, K.; Date, T.; Hiramatsu, H.; Sato, Y.; Heterocycles 1996, 42(1), 251-263 (uso de  $\text{SnCl}_2$ , HCl,  $\text{Et}_2\text{O}$ ); Arcari, M.; Aveta, R.; Brandt, A.; Cecchetelli, L.; Corsi, G.B.; Dirella, M.; Gazz. Chim. Ital. 1991, 121 (11), 499-504 [uso de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6$ , THF/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:2:1)]; Moody, C. J.; Rahimtoola, K. F.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1990, 673 (uso de  $\text{TiCl}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Oac}$ , acetona,  $\text{H}_2\text{O}$ ).
- 10
- 15
- 20

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

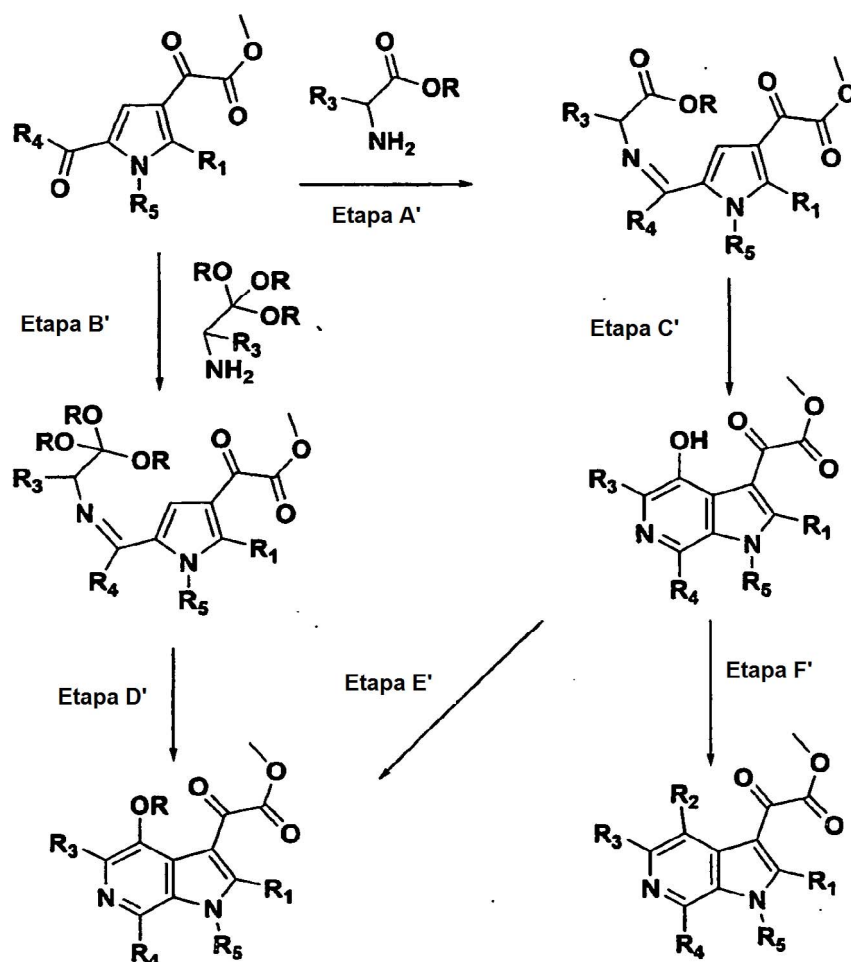
25

Esquema 49



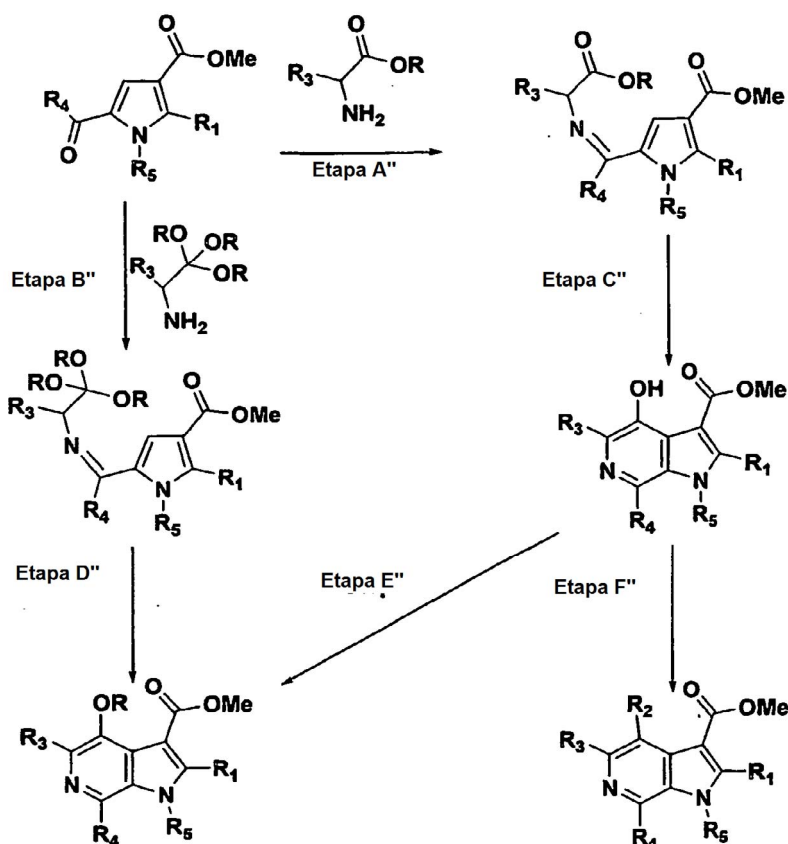
El Esquema 50 muestra la preparación de derivados de ácido azaindol oxálico. Los materiales de partida en el Esquema 50 pueden prepararse de acuerdo con Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2389-2392. Las Etapas A', B', C' y D' del Esquema 50 pueden realizarse de acuerdo con procedimientos descritos en Jones,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

Esquema 50



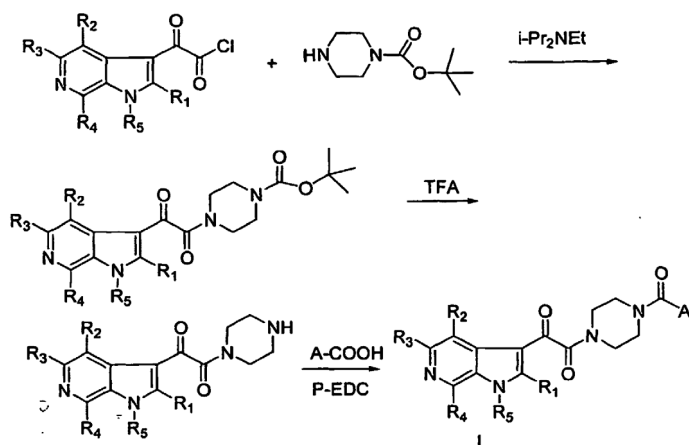
El Esquema 51 describe procedimientos para la preparación de derivados de ácido azaindol acético mediante los mismos procedimientos empleados para la preparación de derivados de ácido azaindol oxálico como se muestra y se describe en el Esquema 50 anterior. El material de partida empleado en el Esquema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

Esquema 51



Los esquemas restantes proporcionan antecedentes, ejemplos y condiciones adicionales para realizar esta invención. Se presentan los ejemplos específicos para preparar W y modificar A. Como se muestra en el Esquema 52, los azaindoles pueden tratarse con cloruro de oxalilo en THF o éter para proporcionar los cloruros de glicilo deseados de acuerdo con procedimientos bibliográficos (Lingens, F.; Lange, J. Justus Liebigs Ann. Chem. 1970, 738, 46-53). Los cloruros de glicilo de los intermedios pueden acoplarse con benzoil piperazinas (Desai, M.; Watthey, J.W. Org. Prep. Proc. Int. 1976, 8, 85-86) en condiciones básicas para proporcionar compuestos de Fórmula I directamente.

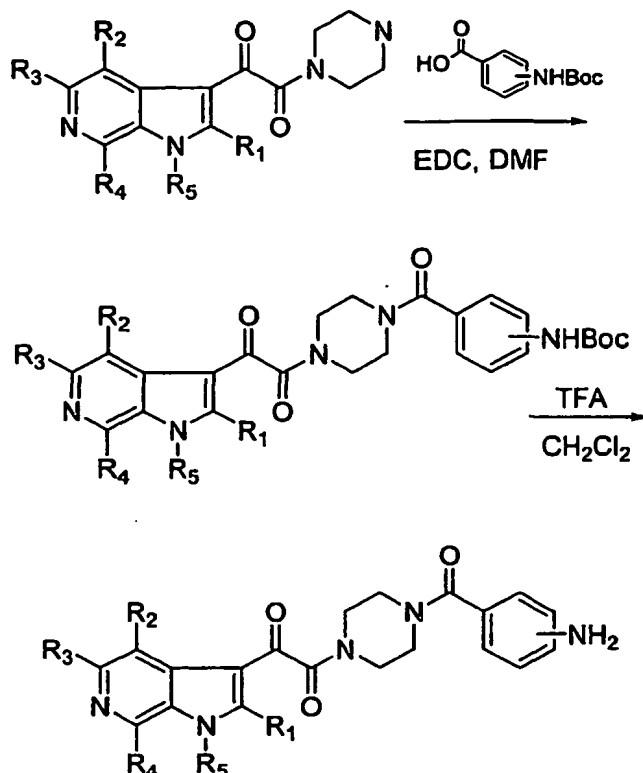
Esquema 52



Como alternativa, en el **Esquema 52** el tratamiento del cloruro de azaindoles-3-glicilo, (Esquema 52) con 1-piperazinacarboxilato de terc-butilo proporciona el producto acoplado a piperazina. Es evidente para un experto en la técnica que el uso de una piperazina Boc-protégida alternativa que se sintetiza como se muestra a continuación, proporcionará compuestos de fórmula I con grupos alternativos de fórmula W. Como se ha analizado anteriormente,

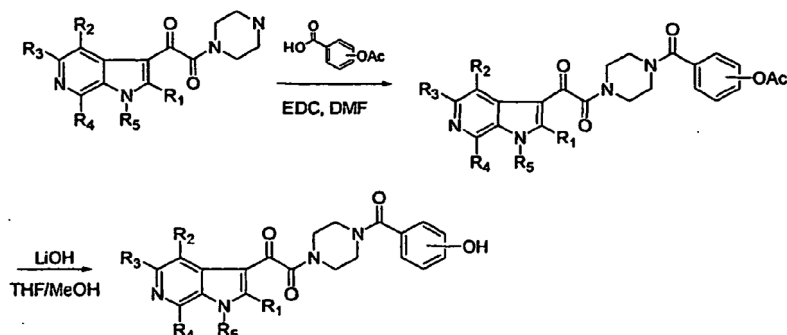
pueden utilizarse si se desea otros grupos protectores amina que no requieren condiciones de desprotección ácidas. La desprotección del grupo Boc se realiza con TFA al 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para producir la piperazina libre. Después, este producto se acopla con ácido carboxílico en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada con polímero (P-EDC) para proporcionar productos de Fórmula I. Esta secuencia proporciona un procedimiento general para sintetizar compuestos de A variados en la fórmula I.

Esquema 53



Un ejemplo para preparar compuestos de Fórmula I que posean sustituyentes en A (u otras partes de la molécula) que puedan interferir con las reacciones de los esquemas de reacción convencionales se muestra en el Esquema 53. El derivado de piperazina (Esquema 53) se trató con ácido aminobenzoico Boc-prottegido en presencia de EDC para proporcionar la piperazina diamida. Una porción del producto resultante se separó y se sometió a TFA con el fin de retirar el grupo Boc, produciendo de esta manera derivados amina.

Esquema 54

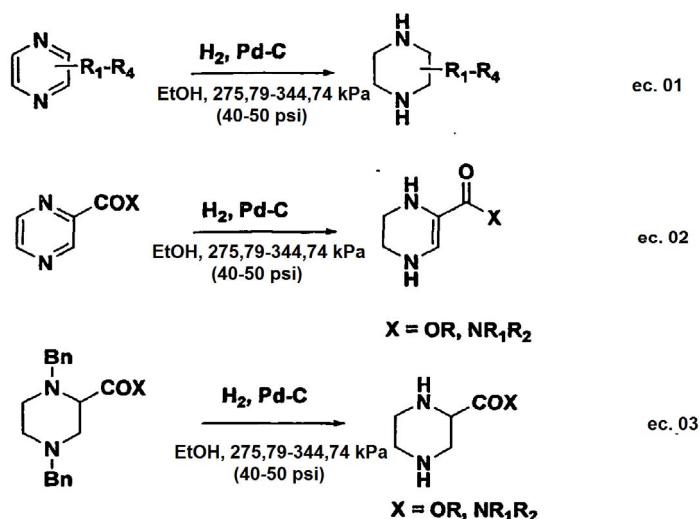


De forma análoga, pueden incorporarse sustituyentes que poseen un alcohol reactivo como se muestra a continuación. El derivado de piperazina (Esquema 54) se trató con ácido acetoxibenzoico en presencia de EDC para proporcionar el derivado de piperazina diamida. Una porción del producto resultante se separó y se sometió a hidrólisis de LiOH con el fin de retirar el grupo acetato, produciendo de esta manera derivados hidroxilo.

Los ejemplos que contienen piperazinas sustituidas se preparan usando los procedimientos generales que se han descrito en los Esquemas 55-38. Están disponibles piperazinas sustituidas en el mercado de Aldrich, Co. o se preparan de acuerdo con procedimientos bibliográficos (Behun y col., Ref. 88(a), Esquema 3,1, equiv. 01). La

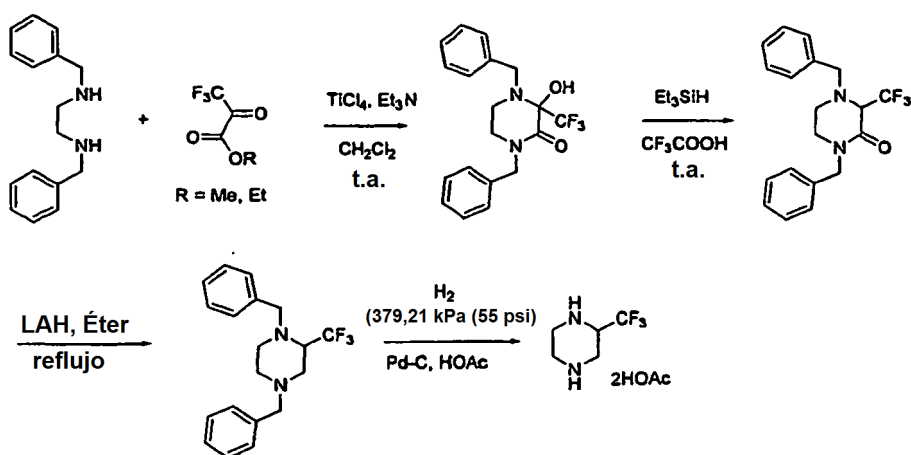
hidrogenación de pirazinas alquilo sustituidas de 275,79 a 344,74 kPa (de 40 a 50 psi) de presión en EtOH proporcionó piperazinas sustituidas. Cuando el sustituyente era una éster o amida, los sistemas de pirazina podían reducirse parcialmente para dar la tetrahidropirazina (Rossen y col., Ref. 88(b), Esquema 55, equiv. 02). Las piperazinas carbonilo-sustituidas pueden obtenerse con las mismas condiciones que se han descrito anteriormente usando dibencil piperazinas disponibles en el mercado (Esquema 55, equiv. 03).

Esquema 55



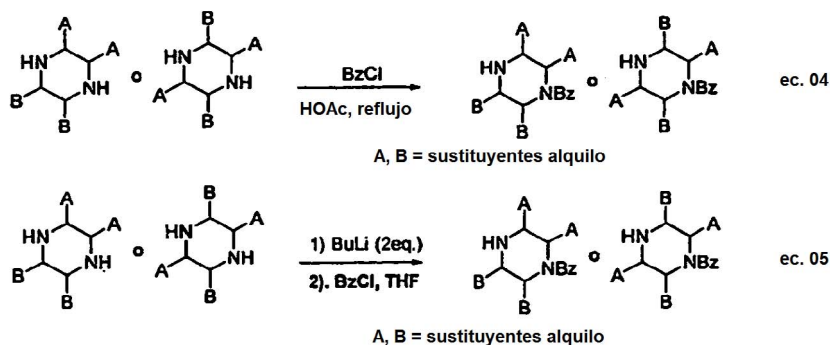
Se preparó 2-trifluorometilpiperazina (Jenneskens y col., Ref. 88c) a través de una ruta de cuatro etapas (Esquema 56). Usando ácido de Lewis  $TiCl_4$ , N,N'-dibenciletilendiamina se hizo reaccionar con trifluoropiruvatos para proporcionar el hemiacetal, que se redujo a temperatura ambiente mediante  $Et_3SiH$  en TFA para proporcionar la lactama. Después, el tratamiento de  $LiAlH_4$  redujo la lactama para dar 1,4-dibencil-2-trifluorometilpiperazina. Finalmente, la hidrogenación de la dibencil-2-trifluorometilpiperazina en HOAc proporcionó el producto deseado, 2-trifluorometilpiperazina.

Esquema 56



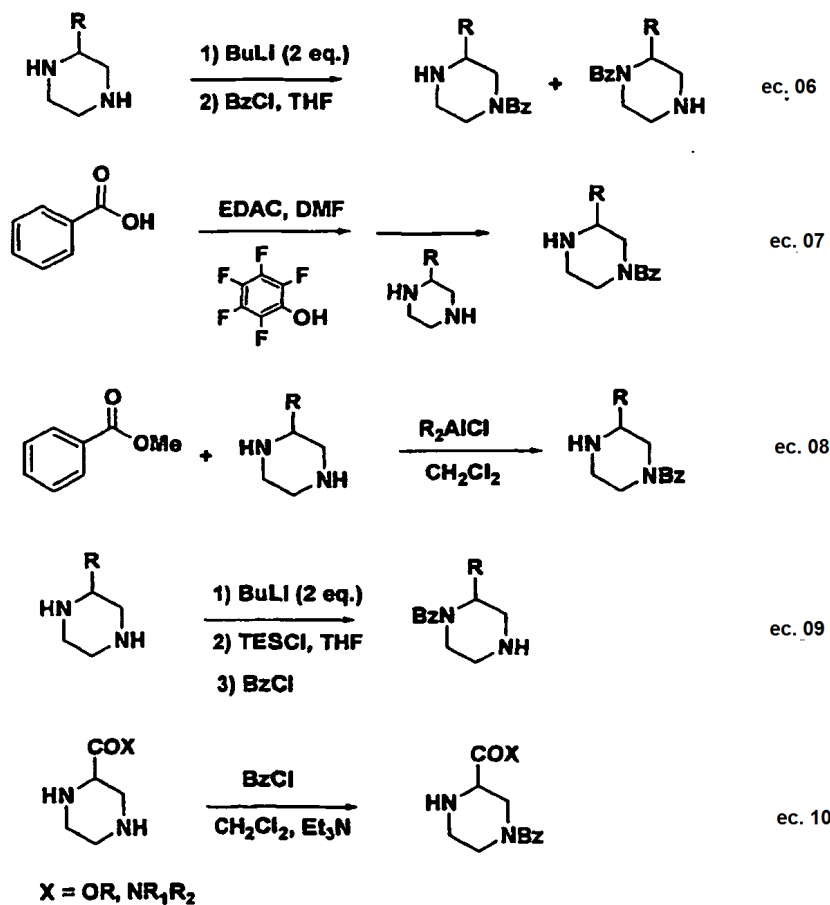
La mono-benzoilación de las piperazinas simétricas sustituidas puede conseguirse usando uno de los siguientes procedimientos (Esquema 57). (a) El tratamiento de una solución de piperazina en ácido acético con cloruro de acetilo proporcionó la piperazina mono-benzoilada deseada (Desai y col. Ref. 27, Esquema 57, equiv. 04). (b) Las piperazinas simétricas se trataron con 2 equivalentes de n-butil litio seguido de la adición de cloruro de benzoilo a temperatura ambiente (Wang y col., Ref. 89, Esquema 57, equiv. 05).

Esquema 57



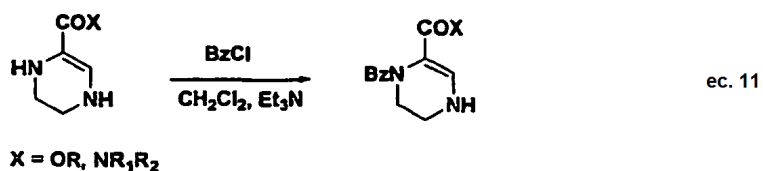
La mono-benzoilación de piperazinas sustituidas asimétricas puede conseguirse usando uno de los siguientes procedimientos (Esquema 57), en el que todos los procedimientos se ilustraron mediante piperazinas mono-alquilo sustituidas. (a) Las piperazinas asimétricas se trataron con 2 equivalentes de n-butil litio seguido de la adición de cloruro de benzoílo a temperatura ambiente para proporcionar una mezcla de dos regioisómeros, que puede separarse por cromatografía (Wang y col., Ref. 89 y 90(b), Esquema 58 equiv. 06); (b) El ácido benzoico se convirtió en su pentafluorofenil éster, y después se hizo reaccionar adicionalmente con 2-alquilpiperazina para proporcionar las mono-benzoilpiperazinas con el grupo benzoílo en el nitrógeno menos impedido (Adamczyk y col., Ref. 90(a), Esquema 58, equiv. 07); (c) Una mezcla de piperazina y benzoato de metilo se trató con cloruro de dialquilaluminio en cloruro de metileno durante 2-4 días para producir la mono-benzoilpiperazina con el grupo benzoílo en el nitrógeno menos impedido (Esquema 58 equiv. 08); (d) Las piperazinas asimétricas se trataron con 2 equivalentes de n-butil litio seguido de la adición posterior de cloruro de trietilsililo y cloruro de benzoílo en THF a temperatura ambiente para proporcionar mono-benzoilpiperazinas con el grupo benzoílo en el nitrógeno más impedido (Wang y col., Ref. 90(b), Esquema 58, equiv. 09). Cuando el sustituyente en la posición 2 era un éster o una amida, la mono-benzoilación con cloruro de benzoílo tuvo lugar en el nitrógeno menos impedido de la piperazina con trietilamina como base en THF (Esquema 58, equiv. 10).

Esquema 58



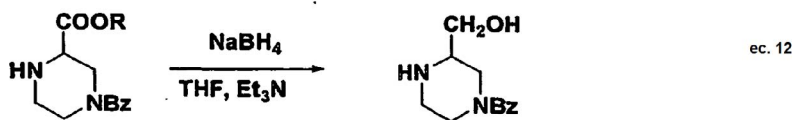
En el caso de tetrahidropirazinas (Esquema 59, equiv. 11), la mono-benzoilación tuvo lugar en el nitrógeno más impedido en las mismas condiciones que las de la ecuación 10 del Esquema 58, de la forma anterior. (Rossen y col., Ref. 88(b)).

Esquema 59



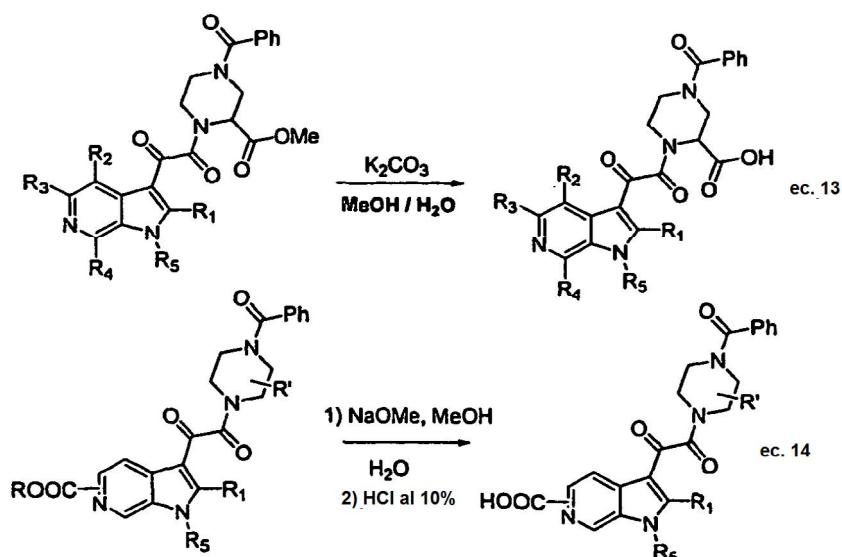
Además, el grupo éster puede reducirse selectivamente por  $\text{NaBH}_4$  en presencia de la benzamida (Masuzawa y col., Ref. 91), que se muestra en el Esquema 60.

Esquema 60



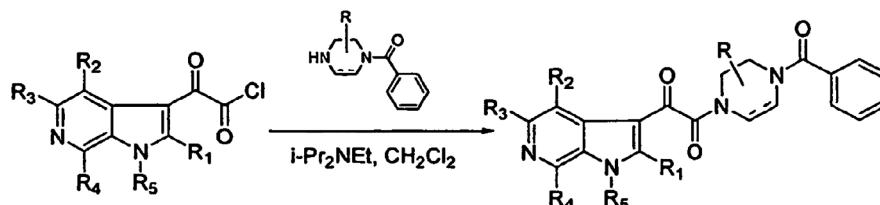
Los grupos éster en los enlaces de piperazina o en el núcleo de azaindol pueden hidrolizarse para dar el ácido correspondiente en condiciones básicas, tales como  $K_2CO_3$  (Esquema 61, equiv. 13) o NaOMe (Esquema 61, equiv. 14) como bases en MeOH y agua.

Esquema 61



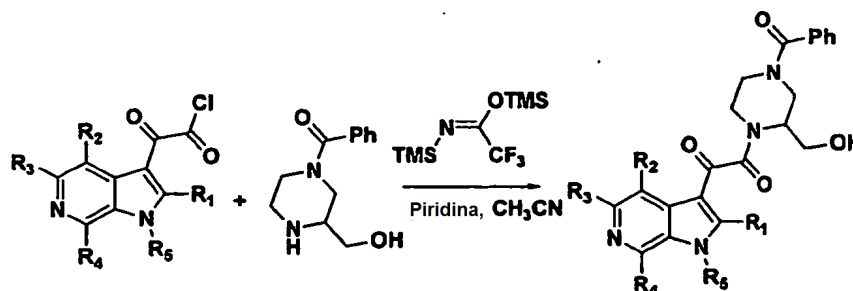
La reacción de un cloruro de azaindol glioxilo con piperazinas o tetrahidropirazinas benzoil-sustituidas en  $CH_2Cl_2$  usando  $i-Pr_2NEt$  como base proporcionó los productos acoplados como se muestra en el Esquema 62.

Esquema 62



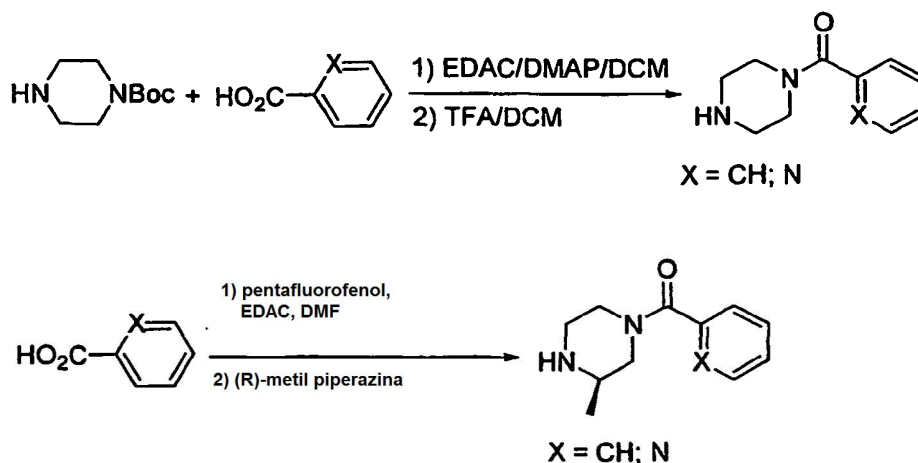
En el caso de reacciones de acoplamiento usando 3-hidroxi-metil-benzoilpiperazina, el grupo hidroxilo se protegió temporalmente como su TMS éter con BSTFA (N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida) (Furber y col., Ref. 92). Después, el átomo de nitrógeno desprotegido puede hacerse reaccionar con cloruros de glioxilo para formar las diamidas deseadas. Durante el tratamiento, el grupo enmascarador TMS se retiró para dar las hidroxi-metilpiperazina diamidas libres como se muestra en el Esquema 63.

Esquema 63



Los intermedios de piperazina se prepararon usando química convencional como se muestra en el Esquema 64.

Esquema 64



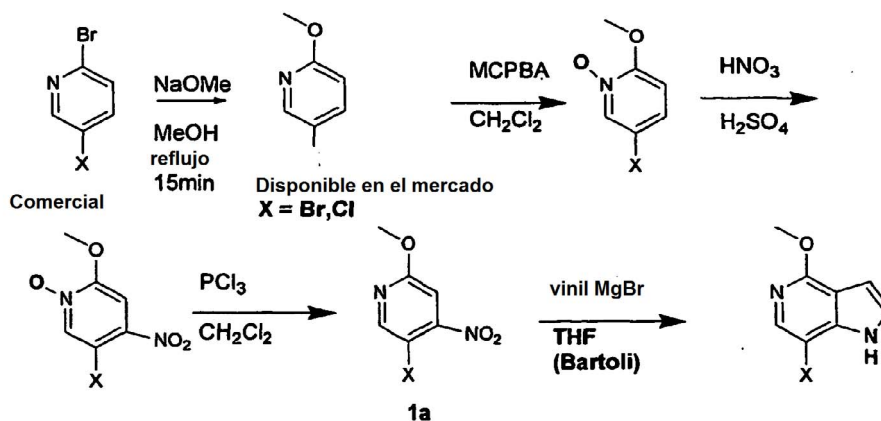
5

Esquema 65

El Esquema 65 representa alguna metodología más específica para preparar 5-azindoles para su uso en la preparación de los compuestos reivindicados. Algunas condiciones de las ciclaciones reductoras incluyen Fe en ácido acético, cloruro de estaño II en HCl ac., o polvo de cinc en ácido acético. También pueden emplearse condiciones de hidrogenación u otras condiciones usadas en las secuencias de síntesis de indol de LeimGruber-Batch.

10

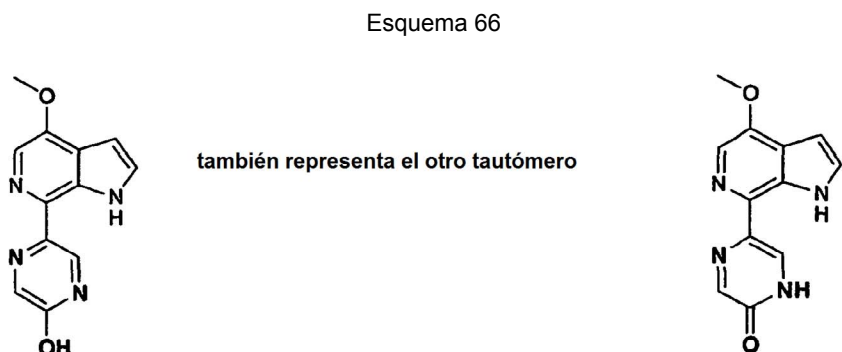
Ruta más específica para dar 5-azaindoles:



X = cloro o bromo o puede convertirse en un sustituyente y después llevarse a través de la secuencia

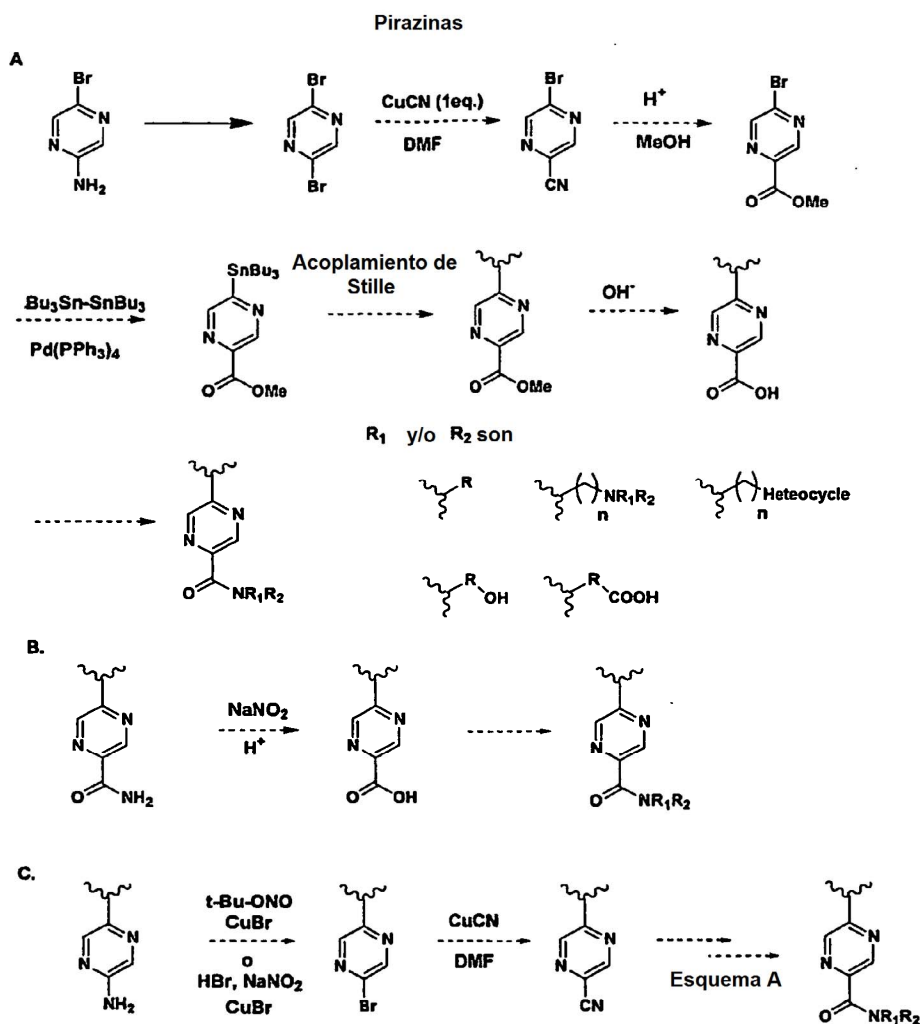
Los tautómeros de nitrógeno que contienen heterociclos se incluyen por esta solicitud de patente. Por ejemplo, también se conoce una hidroxipirazina para representar su tautómero correspondiente, así como se muestra en el

Esquema 66.

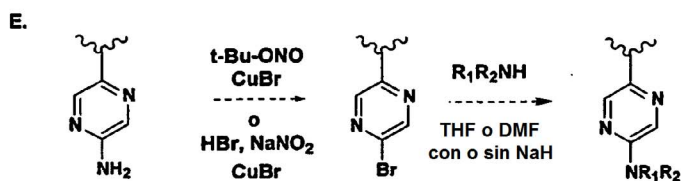
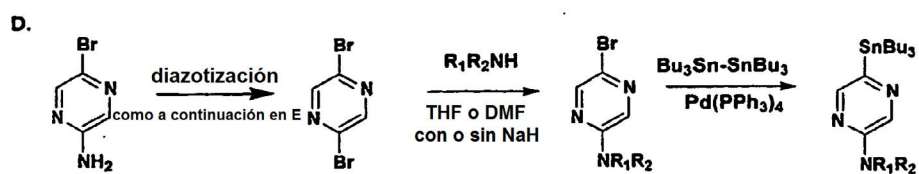


El Esquema 67-74 proporciona alguna metodología no limitante para la preparación de pirazinas sustituidas que pueden incorporarse en los sustituyentes de compuestos de la reivindicación 1, particularmente como parte de R<sup>4</sup>. Se ha de observar que la nomenclatura en estos esquemas no coincide con la de las reivindicaciones, sino que muestra ejemplos de procedimientos que pueden usarse para preparar piezas que constituyen los compuestos de las reivindicaciones. Por lo tanto, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en estos esquemas no se refieren a R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en las reivindicaciones, sino que, por ejemplo, se refiere a grupos compatibles químicamente que pueden preverse por los químicos expertos en la técnica y que pueden utilizarse para preparar los compuestos de las reivindicaciones.

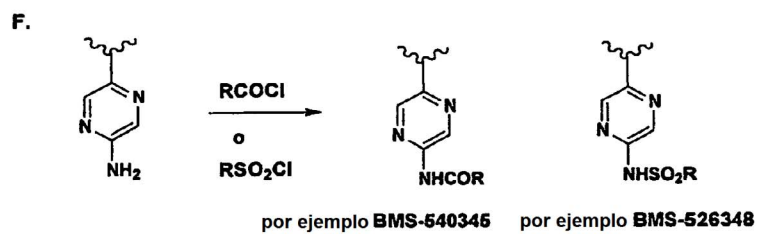
Esquema 67



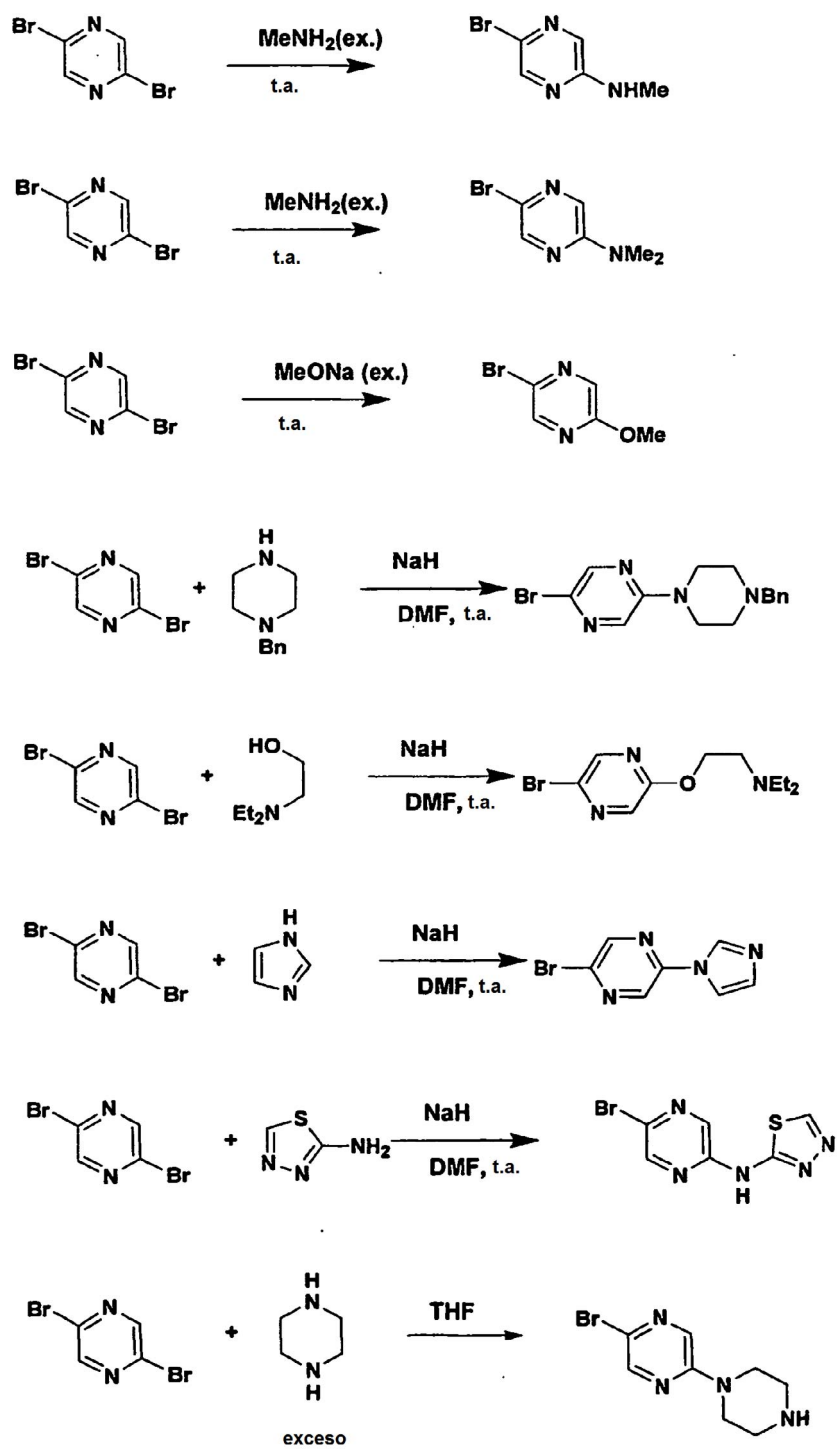
Esquema 68



BMS-515816



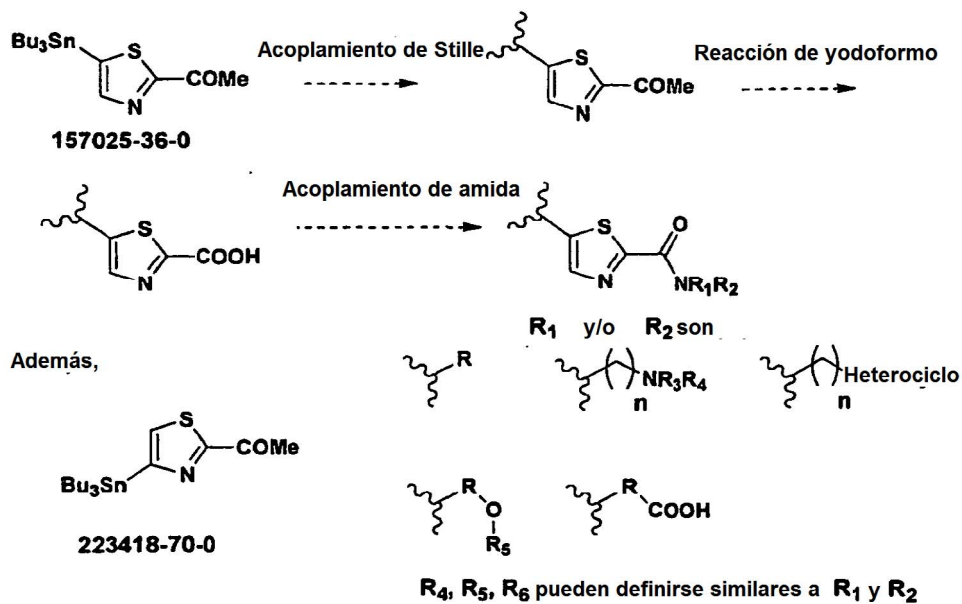
Esquema 69



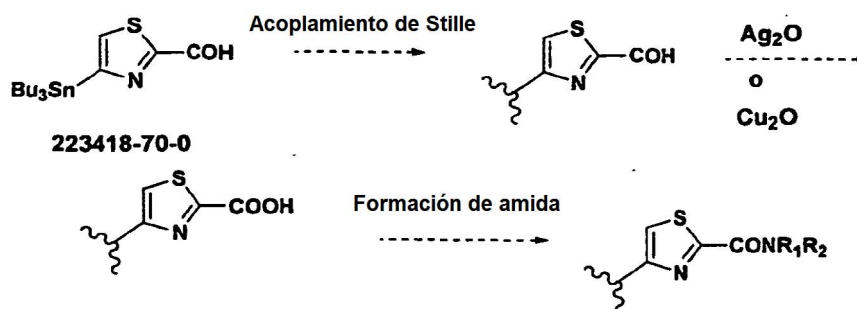
Esquema 70

## Tiazol

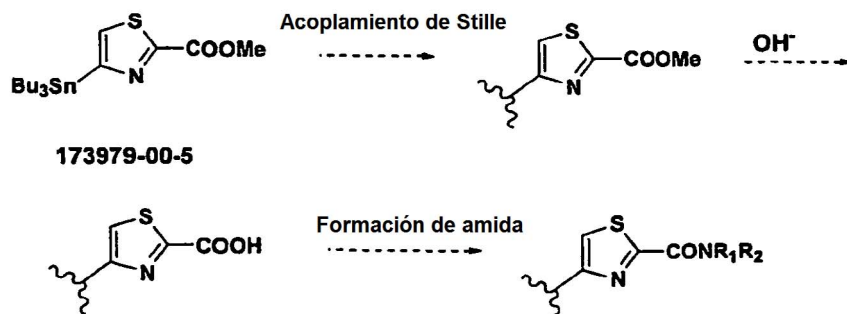
A



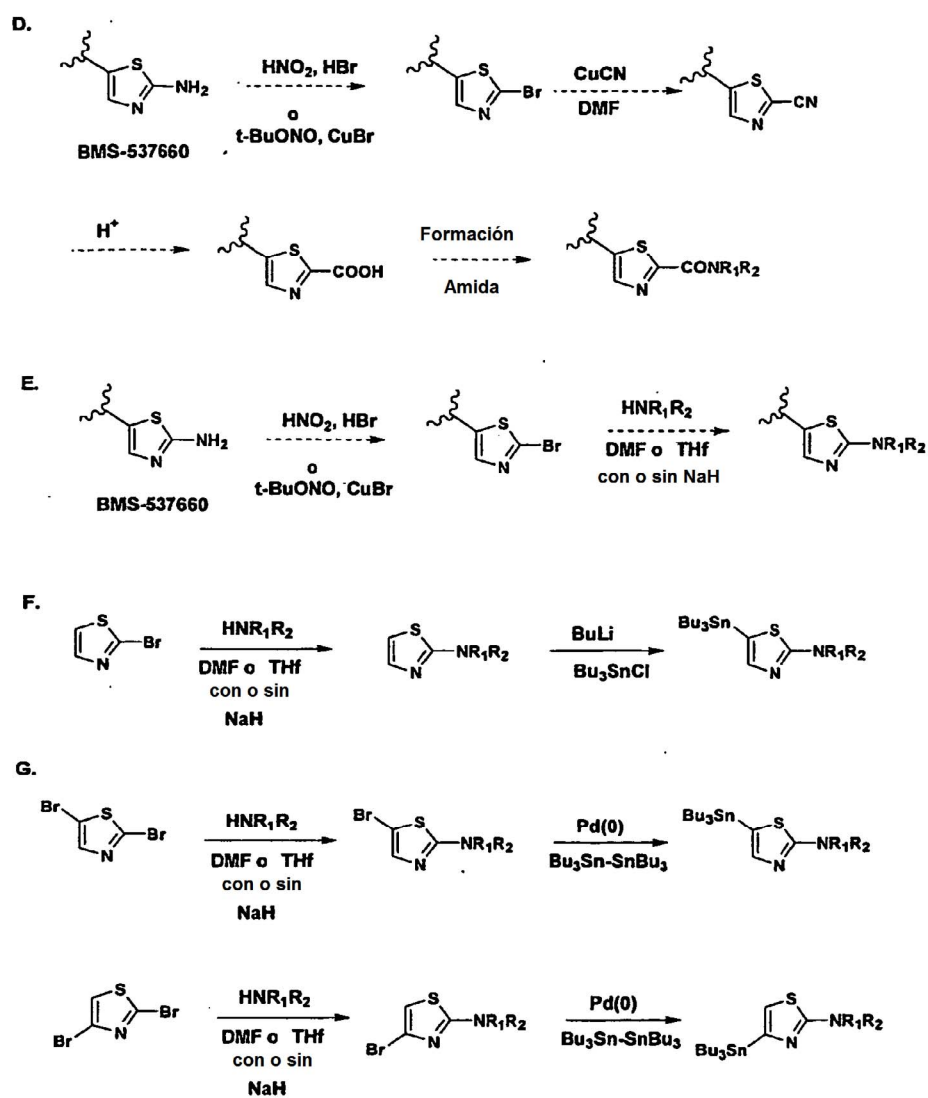
B.



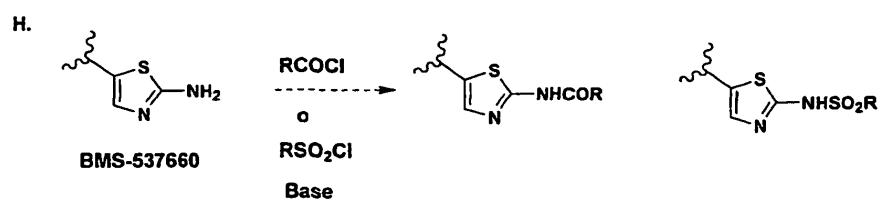
C.



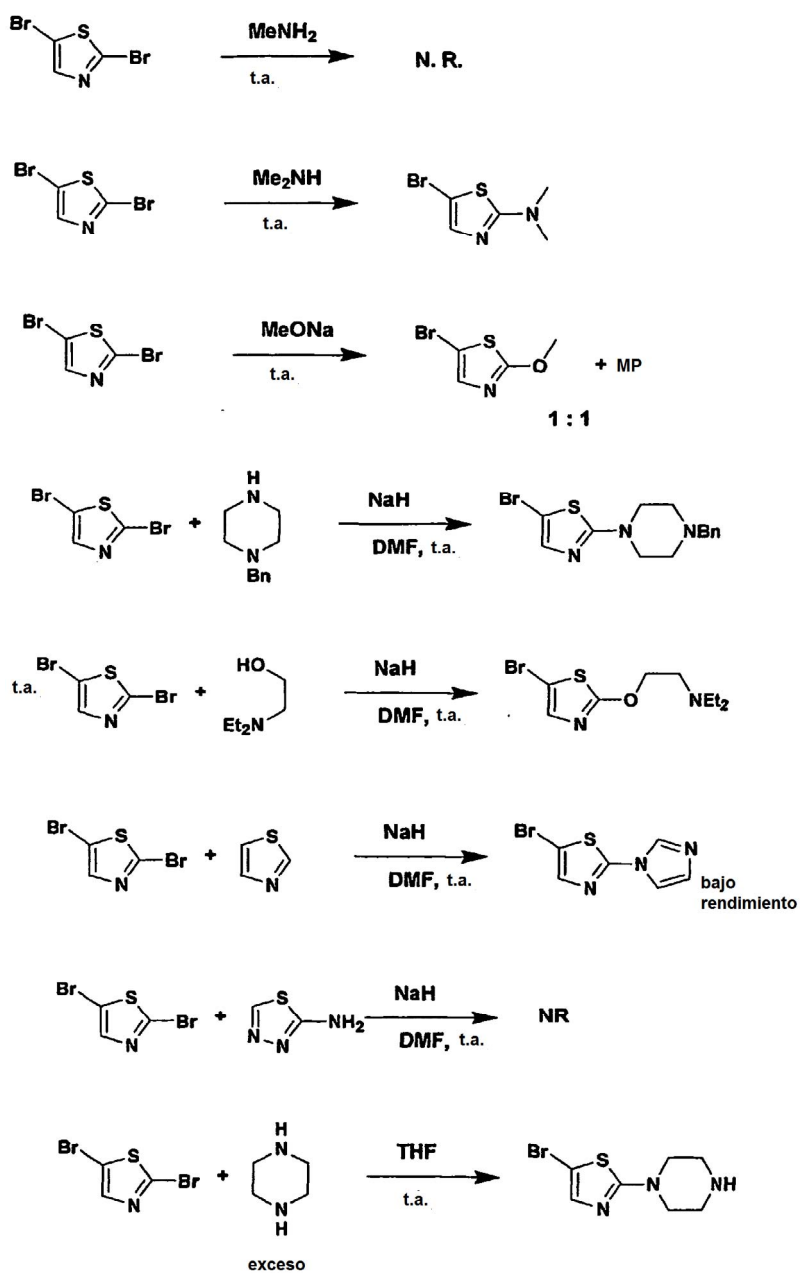
Esquema 71



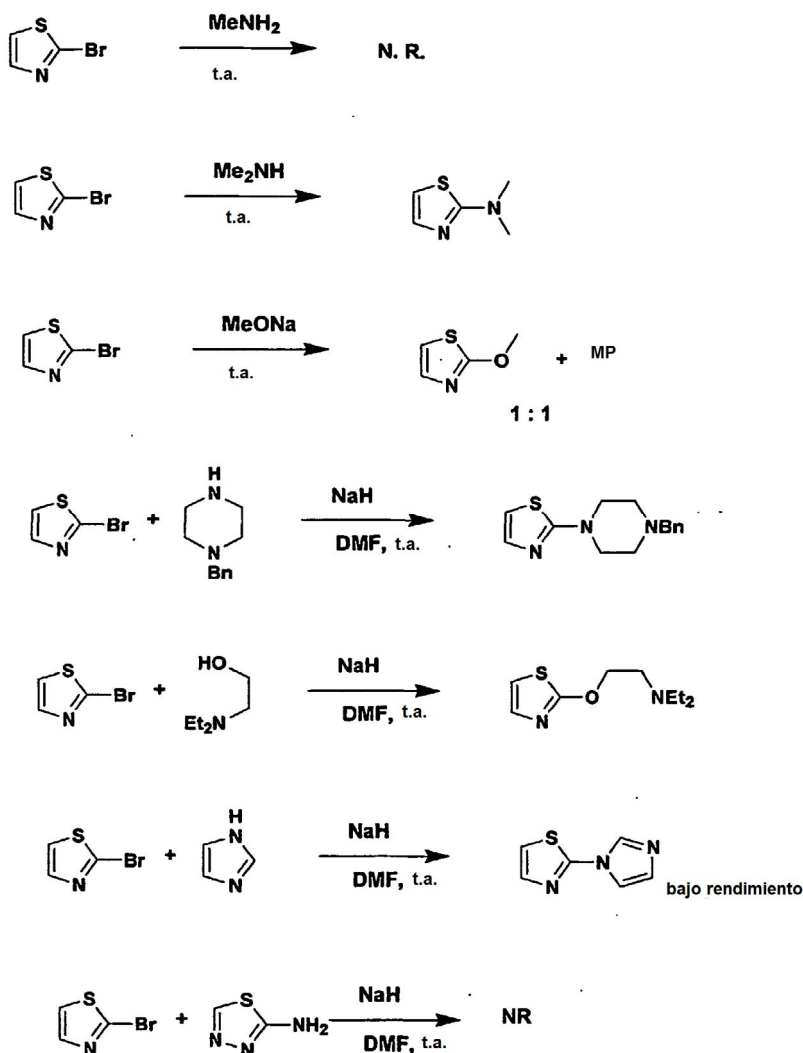
Esquema 72



Esquema 73



Esquema 74



A lo largo de todo el análisis químico se han analizado transformaciones químicas que se conocen bien en la técnica. El especialista en la técnica conoce estas transformaciones bien, y está disponible una lista extensa de condiciones útiles para casi todas las transformaciones para los químicos orgánicos, y esta lista se incluye en la referencia 52 del autor Larock y se incorpora en su totalidad para la síntesis de compuestos de Fórmula I.

## Química

### General:

Se incluyen preparaciones de materiales de partida e intermedios adicionales en Wang y col. PCT WO 01/62255 que se incorpora por referencia.

### Química

Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un aparato para cromatografía líquida Shimadzu LC-10AS usando un detector UV-Vis SPD-10AV con los datos de espectrometría de masas (EM) determinados usando un Micromass Platform para CL en el modo electropulverización.

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

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

Columna B: columna PHX-LLTNA C18 4,6 x 30 mm

Columna C: columna TERRA ms C18 4,6 x 30 mm

Columna D: columna YMC ODS-A C18 4,6 x 30 mm

Columna E: columna YMC ODS-A C18 4,6 x 33 mm

Columna F: columna YMC C18 S5 4,6 x 50 mm

Columna G: columna XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm

- 5 Gradiente: 100% de Disolvente A/0% de Disolvente B con respecto el 0% de Disolvente A/100% de Disolvente B

Disolvente A = MeOH al 10%-H<sub>2</sub>O al 90%- TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%; y T<sub>r</sub> en min. Tiempo de gradiente: 2 minutos

Mantenimiento: 1 minuto

Caudal: 5 ml/min

- 10 Detector de longitud de onda: 220 nm

Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%

Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%

- 15 Los compuestos purificados por HPLC preparativa se diluyeron en MeOH (1,2 ml) y se purificaron usando los siguientes procedimientos en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu LC-10A o en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu LC-8A con un detector (SPD-10AV UV-VIS) de longitud de onda y sistemas de disolventes (A y B), los mismos que anteriormente.

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

Procedimiento de purificación: Gradiente inicial (40% de B, 60% de A) desnivel a gradiente final (100% de B, 0% de A) durante 20 minutos, mantenido durante 3 minutos (100% de B, 0% de A)

- 20 Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%

Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%

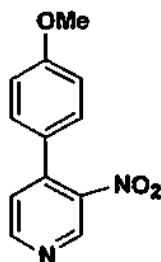
Columna: columna YMC C18 S5 20 x 100 mm

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimientos típicos y caracterización de ejemplos seleccionado:

- 25 Preparación de intermedios:

Intermedio 1

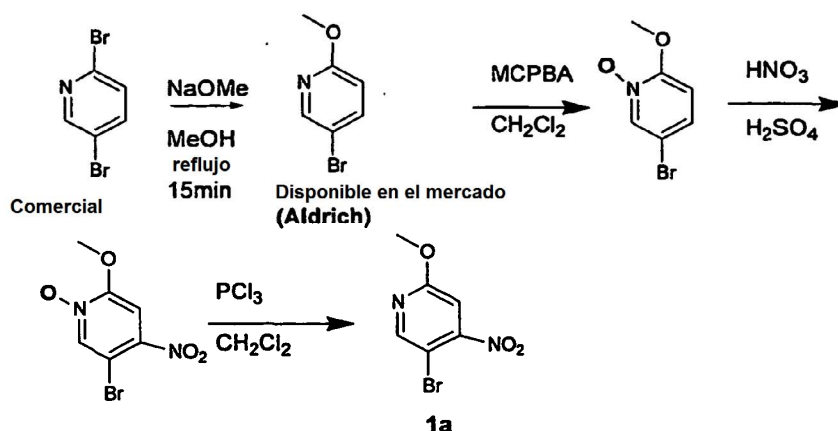


- 30 Se combinaron ácido 4-metoxifenilborónico (24,54 g), clorhidrato de 4-cloro-3-nitropiridina (26,24 g), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (4 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 g) en DME (500 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada NH<sub>4</sub>OAc (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). El extracto combinado se concentró, dando un residuo que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 10% al 30%/PE), proporcionando 10,6 g del Intermedio 1, 3-Nitro-4-(4-metoxifenil) piridina. EM *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 231,08; observado 231,02. Tiempo de retención de HPLC: 1,07 minutos (columna B).

35

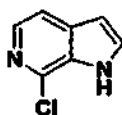
## Intermedio 1a

Ruta alternativa a 5-azaindoles:



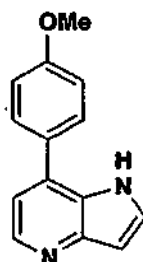
La 2-metoxi-5-bromo piridina puede adquirirse en Aldrich (u otros) o prepararse. La oxidación con 1,1 equiv. de MCPBA en diclorometano (20 ml por 10,6 mmol de bromuro) en presencia de MgSO<sub>4</sub> anhidro (0,4 g por ml de diclorometano) con agitación de 0 °C a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 h proporcionó el N-óxido después del tratamiento y purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 5%/Hexano de EtOAc en aumento. El N-óxido (1,6 g) se disolvió en 10 ml de ácido sulfúrico al 98% y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 10 ml de ácido nítrico al 69% y después se dejó calentar a temp. ambiente con agitación. Después, la reacción se calentó, se agitó a 80 °C durante 14 h, después se vertió sobre hielo, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y se concentró, dando un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de Sílice usando 1: de EtOAc/hexano y después un gradiente, proporcionando un sólido cristalino de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,12 (3H, s). El análisis por CL EM mostró un M+H deseado. El N-óxido se redujo disolviendo el material de partida en diclorometano (sustrato 0,147 M) y refrigeración a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de 1,2 equiv. de PCl<sub>3</sub> (0,44 M) en diclorometano para mantener la reacción a 0 °C. Se calentó a temp. amb. y se agitó durante 72 h. El tratamiento acuoso y la concentración proporcionaron un sólido de color amarillo que podía usarse en reacciones posteriores o purificarse por cromatografía. Nota: puede usarse una secuencia similar con 2-metoxi-5-cloro-piridina como material de partida.

## Intermedio 2a



*Procedimiento típico para preparar azaindol a partir de nitropiridina:* La preparación de 7-cloro-6-azaindol, Intermedio 2a, es un ejemplo de la Etapa A del Esquema 1. Se disolvió 2-cloro-3-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmol) en THF seco (200 ml). Después de la solución se enfrió a -78 °C, se añadió gota a gota bromuro de vinil magnesio (1,0 M en THF, 100 ml). La temperatura de reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 h, y después a -20 °C durante 12 h más antes de que se interrumpiera mediante la adición de una solución acuosa al 20% de NH<sub>4</sub>Cl (150 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano, 1/10), proporcionando 1,5 g (31%) de 7-cloro-6-azaindol, Intermedio 2a. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,84 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 10,9, 5,45 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 5,54 Hz), 4,89 (s, 1H). EM m/z: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>: 153,02; observado 152,93. Tiempo de retención de HPLC: 0,43 minutos (columna A).

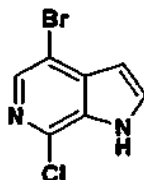
## Intermedio 2b



El Intermedio 2b, 7-(4-Metoxifenil)-4-azaindol, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 2a

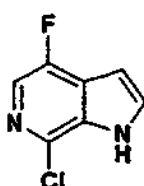
partiendo de 3-Nitro-4-(4-metoxifenil)piridina, Intermedio 1. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{14}H_{13}N_2O$ : 225,10; observado 225,02. Tiempo de retención de HPLC: 1,39 minutos (columna B).

Intermedio 2c

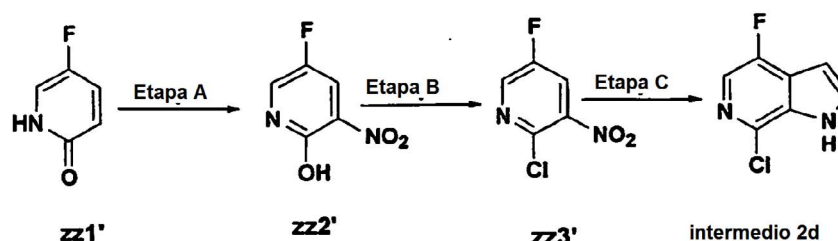


- 5 El Intermedio 2c, 4-bromo-7-chloro-6-azaindol, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 2a, partiendo de 2-Cloro-3-nitro-5-bromo-piridina (disponible en Aldrich, Co.). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_7H_5BrClN_2$ : 230,93; observado 231,15. Tiempo de retención de HPLC: 1,62 minutos (columna B).

Intermedio 2d



- 10 El Intermedio 2d, 4-fluoro-7-chloro-6-azaindol (anterior), se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



**A)  $HNO_3$ ,  $H_2SO_4$  fumante;**

**B)  $POCl_3$ /DMF,  $110^\circ C$ ;**

**C) bromuro de vinilmagnesio, THF,  $-78^\circ C \sim -20^\circ C$**

Se ha de observar que 2-cloro-5-fluoro-3-nitro piridina, zz3', puede prepararse mediante el procedimiento en el ejemplo 5B de la referencia Marfat, A.; y Robinson, R.P.; "Azaoxindol Derivatives" Patente de Estados Unidos 5.811.432, 1998. La preparación que se indica a continuación proporciona algunos detalles que mejoran los rendimientos de esta ruta.

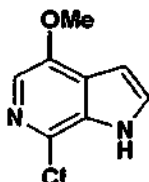
En la Etapa A, el compuesto zz1' (1,2 g, 0,01 mol) se disolvió en ácido sulfúrico (2,7 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante premezclado (1 ml) y ácido sulfúrico a  $5-10^\circ C$  a la solución del compuesto zz1'. Después, la mezcla de reacción se calentó a  $85^\circ C$  durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo (20 g). El precipitado sólido de color amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire, proporcionando 1,01 g del compuesto zz2'.

En la Etapa B, el compuesto zz2' (500 mg, 3,16 mmol) se disolvió en oxicloruro de fósforo (1,7 ml, 18,9 mmol) y dimetoxietano a temperatura ambiente. La reacción se calentó a  $110^\circ C$  durante 5 horas. Después, el exceso de oxicloruro de fósforo se eliminó concentrando la mezcla de reacción al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo (100%), proporcionando 176 mg del producto zz3'.

En la Etapa C, el compuesto zz3' (140 mg, 0,79 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió a  $-78^\circ C$  en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de bromuro de vinil magnesio (1,2 mmol, 1,0 M en éter dietílico, 1,2 ml). Después, la mezcla de reacción se mantuvo a  $-20^\circ C$  durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice, proporcionando 130 mg del intermedio 2i. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,60 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz), 6,71 (d, 1H,  $J = 3,05$  Hz). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_7H_5ClFN_2$ : 171,10; observado 171,00. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna A).

El Intermedio 2d, 4-fluoro-7-cloro-6-azaindol, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 2a, partiendo de 2-Cloro-3-nitro-5-fluoro-piridina que se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior. Los detalles experimentales para esta preparación se incluyen en Wang y col. PCT WO 01/62255. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,60 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz), 6,71 (d, 1H,  $J = 3,05$  Hz). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  calc. para  $\text{C}_7\text{HClFN}_2$ : 171,10; observado 171,00. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna A).

## Intermedio 2e

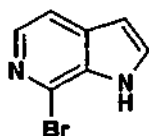


El Intermedio 2e se preparó por el Procedimiento A o el Procedimiento B, que se indica a continuación:

Procedimiento A: Una mezcla de 4-bromo-7-cloro-6-azaindol (1 g), CuI (0,65 g) y NaOMe (4 ml, 25% en metanol) en MeOH (16 ml) se calentó a 110 °C-120 °C durante 16 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N a pH 7. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Después, la fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando un residuo, que se purificó por usando cromatografía sobre gel de sílice, dando 0,3 g de 4-metoxi-7-cloro-6-azaindol, Intermedio 2e. EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  calc. para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}$ : 183,03; observado 183,09. Tiempo de retención de HPLC: 1,02 minutos (columna B).

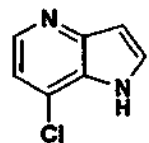
Procedimiento B: Una mezcla de 4-bromo-7-cloro-6-azaindol (6 g), CuBr (3,7 g) y NaOMe (30 ml, 5% en MeOH) se calentó a 110 °C durante 24 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando un residuo, que se purificó por usando cromatografía sobre gel de sílice, dando 1,8 g de 4-metoxi-7-cloro-6-azaindol, Intermedio 2e.

## Intermedio 2f



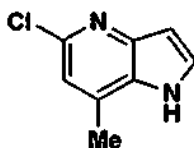
El Intermedio 2f, 7-bromo-6-azaindol se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 2a, partiendo de 2-Bromo-3-nitro-piridina (disponible en Aldrich, Co.). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  calc. para  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrN}_2$ : 197,97; observado 197,01. Tiempo de retención de HPLC: 0,50 minutos (columna A).

## Intermedio 2g



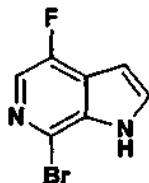
El Intermedio 2g, 7-cloro-4-azaindol se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 2a, partiendo de 4-Cloro-3-nitro-piridina (sal HCl, disponible en Austin Chemical Company, Inc.). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  calc. para  $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_2$ : 153,02; observado 152,90. Tiempo de retención de HPLC: 0,45 minutos (columna A).

## Intermedio 2h



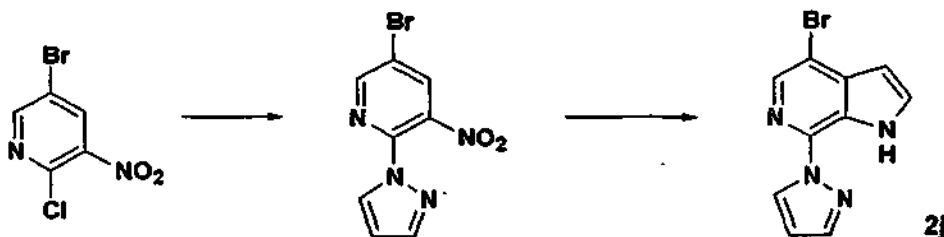
El Intermedio 2h, 5-cloro-7-metil-4-azaindol se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 2a, partiendo de 2-Cloro-4-metil-5-nitro-piridina (disponible en Aldrich, Co.). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  calc. para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2$ : 167,04; observado 166,99. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna B).

## Ejemplo 2i



El Intermedio 2j, 4-fluoro-7-bromo-6-azaindol, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 2e, usando POBr<sub>3</sub> en la etapa B en lugar de POCl<sub>3</sub>. EM m/z: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrFN<sub>2</sub>: 214,96; observado 214,97. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna G).

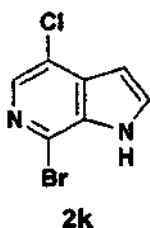
## Intermedio 2j



A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (10 g, 42 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió pirazol (5,8 g, 85 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 26,5 h y después se evaporó después del enfriamiento a t.a. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 al 5%/Hexanos), dando el producto deseado 5-Bromo-3-nitro-2-pirazol-1-il-piridina. RMN <sup>1</sup>H: (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,57 (s, 1H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 269, 271, T<sub>r</sub> HPLC = 1,223.

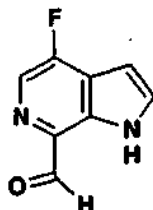
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó 5-Bromo-3-nitro-2-pirazol-1-il-piridina (1,02 g, 3,8 mmol) y THF (30 ml). Después, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución en THF de bromuro de vinilmagnesio (23 ml, 18,4 mmol, 0,8 M). Después de tres minutos, la mezcla de reacción se calentó a -45 °C y permaneció en agitación durante 1 h. Después, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se evaporaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 5%/Hexanos), dando el compuesto 2 (que mediante HPLC contenía aproximadamente el 50% de un subproducto, presumiblemente 3-vinilamino del compuesto 1); RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,75 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,53 (s, 1H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) = 262, 264; T<sub>r</sub> HPLC = 1,670.

## Intermedio 2k



A una solución de 2-bromo-5-cloro-3-nitropiridina 5 (20 g, 84 mmol, preparada en 2 etapas a partir de 2-amino-5-cloropiridina como se describe en el documento WO9622990) en THF (300 ml) a -78 °C se cargó una solución en THF de bromuro de vinilmagnesio (280 ml, 252 mmol, 0,9 M). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante una hora, seguido de inactivación con cloruro de amonio acuoso (500 ml, sat.) y se extrajo con EtOAc (5 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio acuoso (2 x 500 ml, sat.) y agua (3 x 500 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron, dando un residuo de color parduzco. El material en bruto se trituro con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y el sólido formado se filtró, dando el compuesto 6 en forma de un sólido de color amarillo (8,0 g, 41%); <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 12,30 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 3,0, 1H), 6,71 (d, J = 3,0, 1H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 231, 233, 235; T<sub>r</sub> HPLC = 1,833.

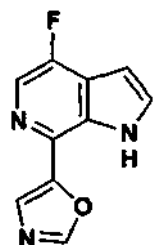
## Intermedio 2m



5

Se disolvió 4-fluoro-7-Bromo-6-azaindol (500 mg, 1,74 mmol) en THF (5 ml), se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M, 2,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 min, después se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió DMF (0,7 ml, 8,7 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió agua para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía, proporcionando 208 mg del intermedio 2m. CL/EM:  $(\text{EN}^+)$   $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+ = 164,98$ . Tr = 0,44 min.

## Intermedio 2n

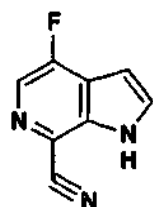


10

15

Una mezcla del intermedio 2m (50 mg, 0,30 mmol), carbonato potásico (42 mg, 0,30 mmol) y isocianuro de tosilmetilo (60 mg, 0,30 mmol) en MeOH (3 ml) se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se trató con hielo agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl (2%), agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el residuo se purificó sobre sílice, proporcionando el compuesto del título (60 mg). CL/EM:  $(\text{EN}^+)$   $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+ = 204$ . Tr = 0,77 min.

## Intermedio 2o

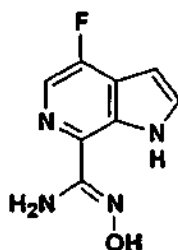


20

Se trató 4-fluoro-7-Bromo-6-azaindol (510 mg, 2,39 mmol) en DMF anhidra (5 ml) con cianuro de cobre (430 mg, 4,8 mmol) a  $150^{\circ}\text{C}$  en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. Se añadió una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 ml) y la reacción se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml) y acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución de AcOEt/Hexanos al 0-30%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco (255 mg, 66%) CL/EM:  $(\text{EN}^+)$   $m/z$   $(\text{M}+\text{H})^+ = 162$ .

25

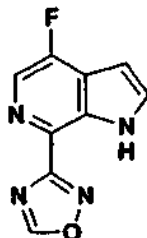
## Intermedio 2p



El Intermedio 2o (82 mg, 0,51 mmol) se disolvió en etanol absoluto (graduación del 100%, 5 ml) y se trató con clorhidrato de hidroxilamina (53 mg, 0,76 mmol) y trietilamina (140  $\mu\text{l}$ , 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó

hasta 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo sólido de color amarillo pálido se lavó con agua, proporcionando el compuesto del título. CL/EM: (EN<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 195. Este compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

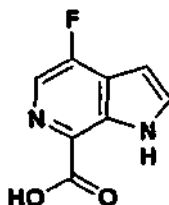
Intermedio 2q



5

El Intermedio 2p se disolvió en ortoformiato de trimetilo (1 ml) y se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h, después se enfrió a ta, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos, gradiente de elución al 10-60%), proporcionando el compuesto del título (54 mg, CL/EM: (EN<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 205).

10 Intermedio 2r



El Intermedio 2q (100 mg, 0,62 mmol, en bruto) en etanol (5 ml) se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (50%, 2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. El pH se ajustó a 2 con HCl (6 N) y un precipitado de color pardo se retiró por filtración. La solución se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido CL/EM: (EN<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 181. Este compuesto se usó sin purificación adicional.

15

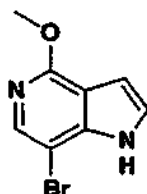
Intermedio 2s



El Intermedio 2r (0,62 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con 3-aminopiridina (58,3 mg, 0,62 mmol), DEBT (185 mg, 0,62) y base de Hunig (216 µl, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y la reacción se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml) y CHCl<sub>3</sub> (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/Hexanos, gradiente de elución del 0-50%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco CL/EM: (EN<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 257.

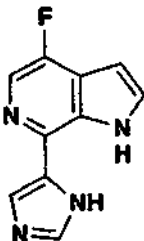
20

25 Intermedio 2s



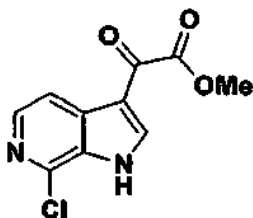
El Intermedio 2h, 4-metoxi-7-bromo-5-azaindol se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 2a, partiendo de 2-metoxi-5-bromo-4-nitro-piridina (intermedio 1a). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,99 (s, 3H). El análisis por CL EM mostró un M+H deseado.

## Intermedio 2t



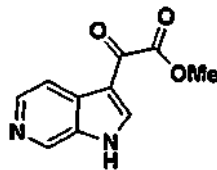
Una mezcla de aldehído intermedio 2m (150 mg, 0,91 mmol), cianuro sódico (44 mg, 0,091 mmol) e isocianuro de tosil-metilo (177 mg, 0,91 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se filtró, los cristales se lavaron con éter-hexano (1:1) y se secaron. Los cristales obtenidos, y una solución saturada de amoníaco en metanol seco (8 ml) se calentaron entre 100-110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía, proporcionando 20 mg del intermedio 2. CL/EM: ( $\text{EN}^+$ )  $m/z$  ( $m+H$ ) $^+$  = 203. Tr = 0,64 min.

## Intermedio 3a



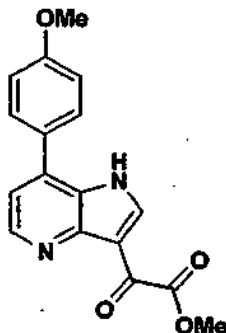
*Procedimiento típico para la acilación de azaindol:* La preparación de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, Intermedio 3a es un ejemplo de la Etapa B del Esquema 1. Se añadió 7-cloro-6-azaindol, Intermedio 2a (0,5 g, 3,3 mmol) a una suspensión de  $\text{AlCl}_3$  (2,2 g, 16,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). La agitación se continuó a ta durante 10 minutos antes de la adición gota a gota de clorooxoacetato de metilo (2,0 g, 16,3 mmol). La reacción se agitó durante 8 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa helada de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (10%, 200 ml). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando un residuo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Intermedio 2, (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo: EM  $m/z$ : ( $M+H$ ) $^+$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_3$ : 239,02; observado 238,97. Tiempo de retención de HPLC: 1,07 minutos (columna A).

## Intermedio 3b



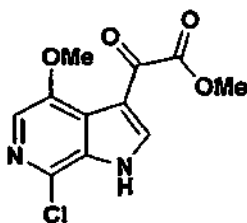
El Intermedio 3b, (6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 3a, partiendo de 6-azaindol. EM  $m/z$ : ( $M+H$ ) $^+$  calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ : 205,06; observado 205,14. Tiempo de retención de HPLC: 0,49 minutos (columna A).

## Intermedio 3c



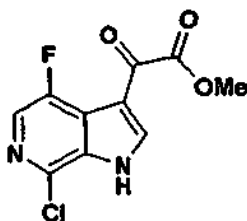
5 El Intermedio 3c, (7-(4-metoxifenil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 3a, partiendo de 7-(4-metoxifenil)-4-azaindol (Intermedio 2b). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{17}H_{15}N_2O_4$ : 311,10; observado 311,04. Tiempo de retención de HPLC: 1,15 minutos (columna A).

## Intermedio 3d



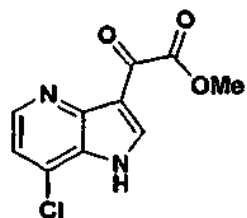
10 El Intermedio 3d, (7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 3a, partiendo del Intermedio 2e, 4-metoxi-7-cloro-6-azaindol. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{12}H_{12}ClN_2O_4$ : 283,05; observado 283,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,37 minutos (columna B).

## Intermedio 3e



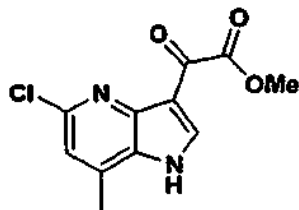
15 El Intermedio 3e, (7-cloro-4-fluoro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 3a partiendo del Intermedio 2d, 4-fluoro-7-cloro-6-azaindol. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,95 (s, 3H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{10}H_7ClFN_2O_3$ : 257,01; observado 257,00. Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (columna A).

## Intermedio 3f



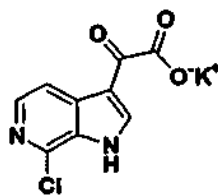
20 El Intermedio 3f, (7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 3a, partiendo del Intermedio 2g, 7-cloro-4-azaindol. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{10}HCIN_2O_3$ : 239,02; observado 238,97. Tiempo de retención de HPLC: 0,60 minutos (columna A).

## Intermedio 3g



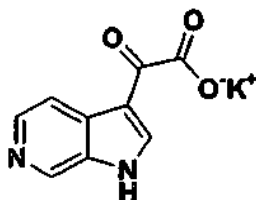
5 El Intermedio 3g, (5-cloro-7-metil-4-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 3a, partiendo del Intermedio 2h, 5-cloro-7-metil-4-azaindol. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{11}H_{10}ClN_2O_3$ : 253,04; observado 252,97. Tiempo de retención de HPLC: 1,48 minutos (columna B).

## Intermedio 4a



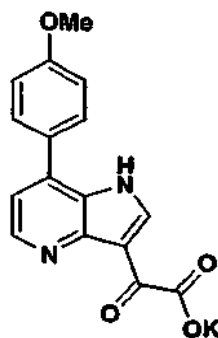
10 *Procedimiento típico de hidrólisis de éster*: La preparación de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, Intermedio 4a, es un ejemplo de la Etapa C del Esquema 1. Se disolvieron (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo en bruto, Intermedio 3a, y un exceso de  $K_2CO_3$  (2 g) en MeOH (20 ml) y  $H_2O$  (20 ml). Después de 8 h, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 200 mg de (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico. EM  $m/z$ : Se observó  $(M+H)^+$  del ácido correspondiente. Calc. para  $C_9H_6ClN_2O_3$ : 225,01; observado 225,05. Tiempo de retención de HPLC: 0,83 minutos (columna A).

## Intermedio 4b



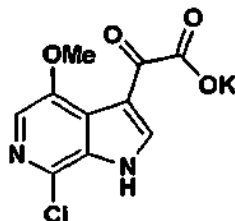
15 Se preparó (6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico, Intermedio 4b, mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 4a, partiendo de (6-azaindol-3-il)oxoacetato de metilo, Intermedio 3b. EM  $m/z$ : Se observó  $(M+H)^+$  del ácido correspondiente. Calc. para  $C_9H_7N_2O_3$ : 191,05; Observado 190,99. Tiempo de retención de HPLC: 0,12 minutos (columna A).

## 20 Intermedio 4c



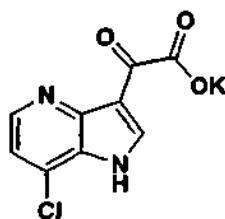
25 El Intermedio 4c, (7-(4-metoxifenil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 4a, partiendo de (7-(4-metoxifenil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, Intermedio 3c. EM  $m/z$ :  $(M-K+H)^+$  calc. para  $C_{16}H_{13}N_2O_4$ : 297,07; observado 297,04. Tiempo de retención de HPLC: 1,00 minutos (columna A).

## Intermedio 4d



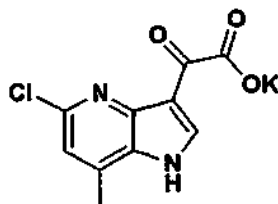
5 El Intermedio 4d, (7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 4a partiendo de (7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, Intermedio 3d. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  del ácido correspondiente del compuesto 4d  $(M-K+H)^+$  calc. para  $C_{10}H_8ClN_2O_4$ : 255,02; observado 255,07. Tiempo de retención de HPLC: 0,74 minutos (columna A).

## Intermedio 4e



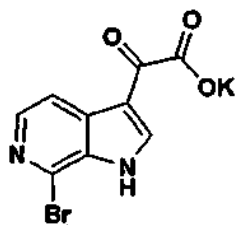
10 El Intermedio 4e, (7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 4a, partiendo de (7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, Intermedio 3f. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  del ácido correspondiente del compuesto 4e  $(M-K+H)^+$  calc. para  $C_9H_6ClN_2O_3$ : 225,01; observado 225,27. Tiempo de retención de HPLC: 0,33 minutos (columna A).

## Intermedio 4f



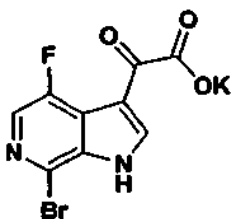
15 El Intermedio 4f, (5-cloro-7-metil-4-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 4a, partiendo de (5-cloro-7-metil-4-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo, Intermedio 3g. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  del ácido correspondiente del compuesto 4f  $(M-K+H)^+$  calc. para  $C_{10}H_8ClN_2O_3$ : 239,02; observado 238,94. Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (columna B).

## Intermedio 4g



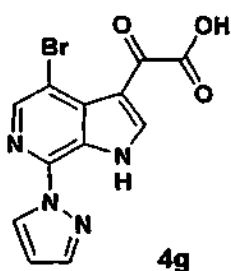
20 El Intermedio 4g, (7-bromo-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 4a, partiendo de (7-bromo-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento del Intermedio 3a a partir de 7-Bromo-6-azaindol, Intermedio 2f). RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,16 (d, 1H,  $J$  = 5,3 Hz), 8,08 (d, 1H,  $J$  = 5,45 Hz); RMN  $^{13}C$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  180,5, 164,0, 141,6, 140,4, 132,4, 125,3, 115,5, 113,0.

## Intermedio 4h



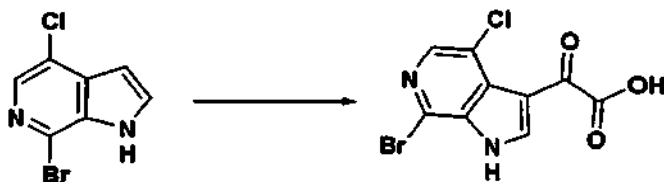
El Intermedio 4h, (7-bromo-4-fluoro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 4a, partiendo de (7-bromo-4-fluoro-6-azaindol-3-il)-oxoacetato de metilo (preparado acuerdo con el procedimiento del Intermedio 3a a partir de 7-Bromo-4-fluoro-6-azaindol, Intermedio 2i). EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> del ácido correspondiente del compuesto 4g (M-K+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 286,95; observado 286,94. Tiempo de retención de HPLC: 0,94 minutos (columna A).

Intermedio 4l



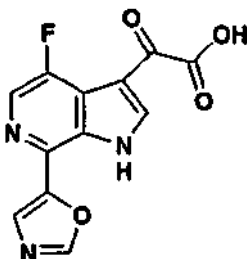
Se añadió cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (0,172 g, 1,1 mmol) a cloruro de aluminio (0,560 g, 4,2 mmol), y la mezcla se agitó vigorosamente. Tras la formación de un líquido, se añadió el intermedio 2j seguido de clorooxoacetato de etilo (0,12 ml, 1,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 16 h, después de lo cual se añadió más cantidad de clorooxoacetato (0,12 ml, 1,1 mmol). Después de esta adición, la reacción se dejó en agitación a t.a. durante 24 h más. El matraz se enfrió a 0 °C y se añadió agua, tras lo cual se formaron precipitados. El sólido material se filtró, se lavó con agua y metanol, y se secó a alto vacío, dando el compuesto 3; CL/EM: (EN+)  $m/z$  (M+H) = 334, 336; T<sub>r</sub> HPLC = 1,390.

Intermedio 4j



A cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (2,54 g, 17,3 mmol) se le añadió cloruro de aluminio (6,91 g, 51,8 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante diez minutos. Al líquido de color amarillo resultante se le añadieron el intermedio 2k (2,0 g, 8,64 mmol) y clorooxoacetato de etilo (2,0 ml, 17,3 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió hielo/agua (300 ml), dando precipitados, que se filtraron y se lavaron con agua, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,98 g). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), y los extractos se evaporaron al vacío, dando un segundo extracto del compuesto 8 en forma de un sólido de color amarillo (439 mg, rendimiento total del 92%); RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 14,25 (s, 1H), 13,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (s, 1H); CL/EM: (EN+)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 303, 305, 307; T<sub>r</sub> HPLC = 1,360.

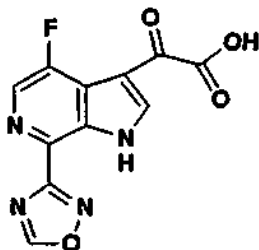
Intermedio 4k



Se añadió cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (82 mg, 0,56 mmol) a un matraz que contenía el intermedio 2n (56 mg,

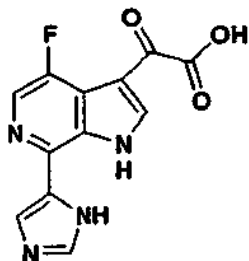
0,28 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió en una porción cloruro de aluminio (336 mg, 2,52 mmol) seguido de ClCOCOOEt (58 µl, 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Al hielo se le añadió agua para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con agua y éter dietílico y se secó al aire, proporcionando el compuesto del título (58 mg). CL/EM: (EN<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 276, Tr = 0,85 min.

Intermedio 4m



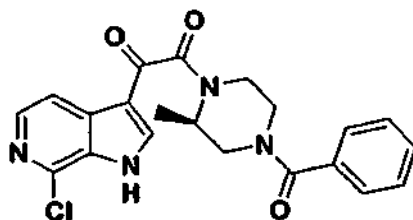
Se agitaron juntos cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (73 mg, 0,52 mmol) y cloruro de aluminio (198 mg, 1,56 mmol) en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. A esta solución se le añadieron el intermedio 2q (54 mg, 0,26 mmol) y cloruro de etiloxalilo (58 µl, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se agitó durante 15 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico. CL/EM (EN<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 276. Este compuesto se usó sin purificación adicional.

Intermedio 4n



Se añadió cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (26 mg, 0,18 mmol) a un matraz que contenía el intermedio 2t (18 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió en una porción cloruro de aluminio (92 mg, 0,54 mmol) seguido de ClCOCOOEt (20 µl, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Al hielo se le añadió agua para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con agua y éter dietílico y se secó al aire, proporcionando el compuesto D (18 mg). CL/EM: (EN<sup>+</sup>) m/z (m+H)<sup>+</sup> = 275, Tr = 0,49 min.

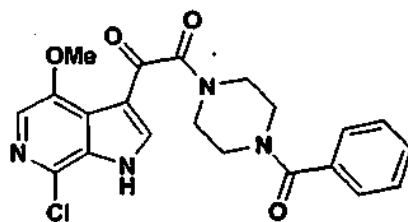
Intermedio 5a



*Procedimiento típico para el acoplamiento de un derivado de piperazina y el ácido azaindol:*

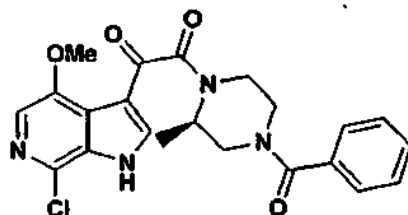
La preparación de 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Intermedio 5, es un ejemplo de la Etapa D del Esquema 1. Se combinaron 7-cloro-6-azaindol 3-glioxilato potásico, Intermedio 4a, (100 mg, 0,44 mmol), 3-(R)-metil-1-benzoilpiperazina (107 mg, 0,44 mol), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (101 mg, 0,44 mol) y base de Hunig (diisopropiletilamina, 0,5 ml) en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a ta durante 8 h. La DMF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, dando 1-(benzoil)-3-(R)-metil-4-[(7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina (70 mg, 39%). EM m/z: (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 411,12; Observado 411,06. Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (columna A).

Intermedio 5b



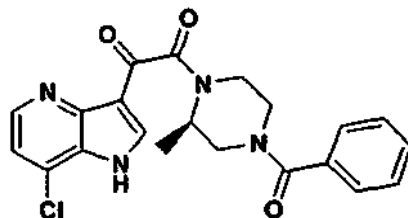
El Intermedio 5b, 1-benzoyl-4-[(7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a partiendo de (7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, Intermedio 4d, y 1-benzoylpiperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{21}H_{20}ClN_4O_4$ : 427,12; observado 427,12. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna A).

Intermedio 5c



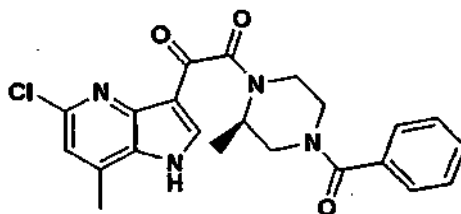
El Intermedio 5c, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a partiendo de (7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, Intermedio 4d, y 1-benzoylpiperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (s, 5H), 3,89 (s, 3H), 3,71-3,40 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{22}H_{22}ClN_4O_4$ : 441,13; observado 441,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,33 minutos (columna A).

Intermedio 5d



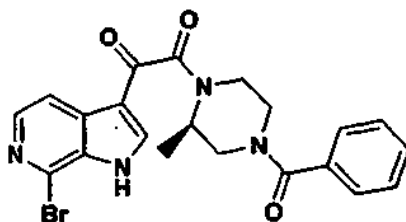
El Intermedio 5d, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a, partiendo de (7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, Intermedio 4e, y 1-benzoyl-3-(R)-metil piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{21}H_{20}ClN_4O_3$  411,12, observado 411,04. Tiempo de retención de HPLC: 1,10 minutos (columna A).

Intermedio 5e



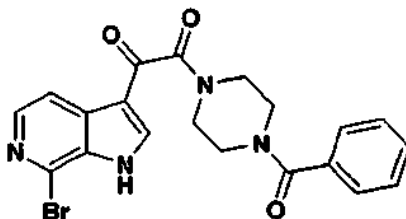
El Intermedio 5e, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-metil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a, partiendo de (5-cloro-7-metil-4-azaindol-3-il)-oxoacetato potásico, Intermedio 4f, y 1-benzoyl-3-(R)-metil piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{22}H_{22}ClN_4O_3$  425,24, observado 425,04. Tiempo de retención de HPLC: 1,72 minutos (columna B).

Intermedio 5f



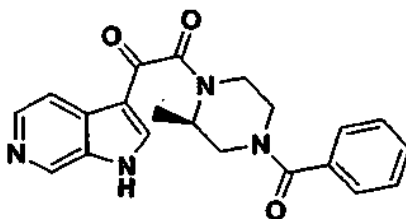
El Intermedio 5f, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-bromo-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a, partiendo de sal potásica del ácido (7-bromo-6-azaindol-3-il)-oxoacético, Intermedio 4g, y 1-benzoyl-3-(R)-metilpiperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{21}H_{20}BrN_4O_3$ : 455,07; observado 455,14. Tiempo de retención de HPLC: 1,45 minutos (columna B).

Intermedio 5g



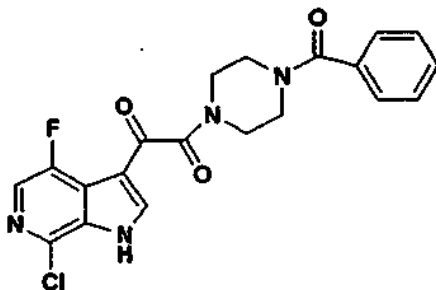
El Intermedio 5g, 1-benzoyl-4-[(7-bromo-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina, se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a, partiendo de sal potásica del ácido (7-bromo-6-azaindol-3-il)-oxoacético, Intermedio 4g, y 1-benzoylpiperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{20}H_{18}BrN_4O_3$ : 441,06; observado 441,07. Tiempo de retención de HPLC: 1,43 minutos (columna B).

Intermedio 5h



El Intermedio 5h, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a partiendo de (6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico, Intermedio 4b, y 1-benzoyl-3-(R)-metilpiperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{21}H_{21}N_4O_3$ : 377,16; Observado 377,10. Tiempo de retención de HPLC: 0,88 minutos (columna A).

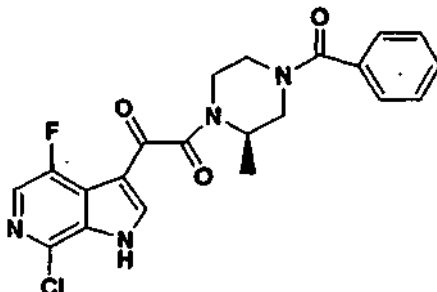
Intermedio 5i



La adición del intermedio 2d a una solución de tricloruro de aluminio en diclorometano en agitación a temperatura ambiente seguido de 30 minutos más tarde de clorometilo o oxalato de cloroetilo (de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el intermedio 3a) proporcionó el éster metílico o etílico, respectivamente. La hidrólisis con KOH (como en el procedimiento de hidrólisis convencional que se ha descrito para el intermedio 4a) proporcionó (7-cloro-4-fluoro-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico. Después, se hizo reaccionar (7-cloro-4-fluoro-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico con 1-benzoyl piperazina en presencia de DEPBT en las condiciones convencionales (como se ha descrito para el intermedio 5a), proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-fluoro-7-cloro-6-azaindol-3-il) oxoacetyl]piperazina, intermedio 5i. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46 (s a, 5H), 3,80-3,50 (m, 8H); CL/EM

( $\text{EN}^+$ )  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> 415 observado; tiempo de retención 1,247 minutos; procedimiento de CL/EM: columna YMC ODS-A C18 S7 3,0 x 50 mm; % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 2 minutos; Caudal = 5 ml/min; detector de longitud de onda = 220 nm.

Intermedio 5j

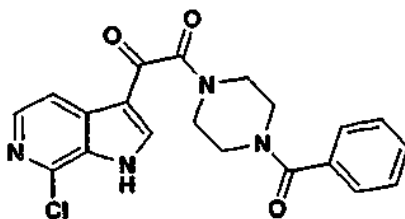


5

Se preparó 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(4-fluoro-7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina mediante el acoplamiento de (7-cloro-4-fluoro-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico, preparado como se ha descrito anteriormente para el intermedio 5i, con 1-benzoyl-3-(R)-metilpiperazina en presencia de DEPBT en condiciones convencionales (como se ha descrito para el intermedio 5a), proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(4-fluoro-7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina, intermedio 5j. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,42, 8,37 (s, s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71-7,45 (m, 5H), 4,72-3,05 (m, 7H), 1,45-1,28 (m, 3H); CL/EM ( $\text{EN}^+$ )  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> 429 observado; tiempo de retención 1,297 minutos; procedimiento de CL/EM: columna YMC ODS-A C18 S7 3,0 x 50 mm; % de B inicial = 0, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 2 minutos; Caudal = 5 ml/min; detector de longitud de onda = 220 nm.

10

Intermedio 5k

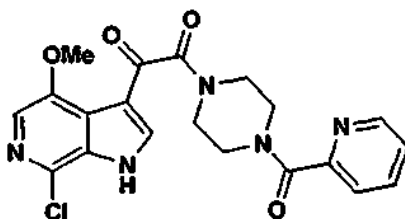


15

El Intermedio 5k, 1-benzoyl-4-[(7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a, partiendo de sal potásica del ácido (7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacético, Intermedio 4a, y 1-benzoylpiperazina. EM  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 397,11; observado 396,97. Tiempo de retención de HPLC: 2,37 minutos (columna F, tiempo de gradiente = 3 min, caudal = 4 ml/min).

20

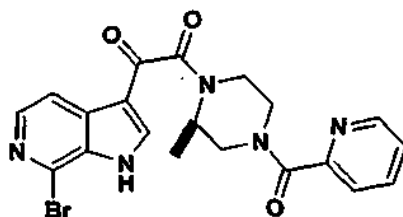
Intermedio 5l



25

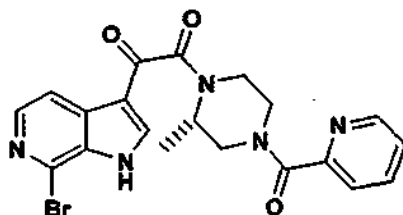
El Intermedio 5l, 1-picolinoil-4-[(4-metoxi-7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a partiendo de (4-metoxi-7-cloro-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico, Intermedio 4d, y picolinoil-piperazina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,63-7,45 (m, 7 H), 3,94 (s, 3H), 3,82-2,50 (m, 8H). EM  $m/z$ : ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 428,11; Observado 428,11. Tiempo de retención de HPLC: 1,09 minutos (columna A).

Intermedio 5m



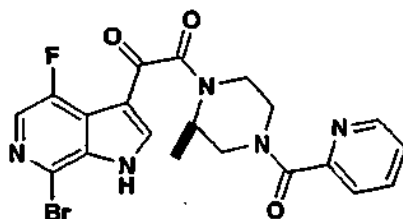
El Intermedio 5m, (R)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-bromo-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a partiendo de (7-bromo-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico, Intermedio 4g, y (R)-3-metil-1-picolinoil-piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{20}H_{19}BrN_5O_3$ : 456,07; Observado 456,11. Tiempo de retención de HPLC: 1,12 minutos (columna A).

Intermedio 5n



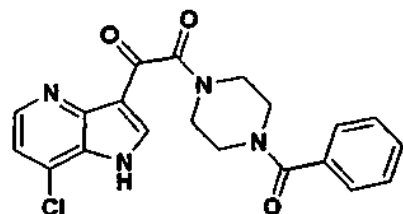
El Intermedio 5n, (S)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-bromo-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a partiendo de (7-bromo-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico, Intermedio 4g, y (S)-3-metil-1-picolinoil-piperazina.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,63-7,36 (m, 7H), 5,02-3,06 (m, 7H), 1,42-1,26 (m, 3H).

Intermedio 5o



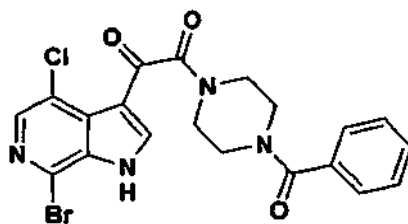
El Intermedio 5o, (R)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-bromo-4-fluoro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a partiendo de (7-bromo-4-fluoro-6-azaindol-3-il)oxoacetato potásico, Intermedio 4h, y (R)-3-metil-1-picolinoil-piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,68-7,52 (m, 6H), 4,94-2,69 (m, 7H), 1,48-1,24 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{20}H_{18}BrFN_5O_3$ : 474,06; Observado 474,23. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (columna A).

Intermedio 5p



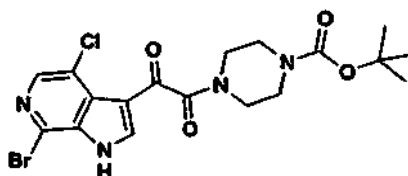
El Intermedio 5p, 1-benzoil-4-[(7-cloro-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó mediante el mismo procedimiento que el Intermedio 5a partiendo de (7-cloro-4-fluoro-4-azaindol-3-il)oxoacetato potásico, Intermedio 4e, y 1-benzoilpiperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,63 (d, 1H,  $J = 5,35$  Hz), 7,91 (d, 1H,  $J = 5,75$  Hz), 7,47 (m, 5H), 3,80-3,30 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{20}H_{18}ClN_4O_3$ : 397,11; Observado 397,02. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (columna A).

Intermedio 5q



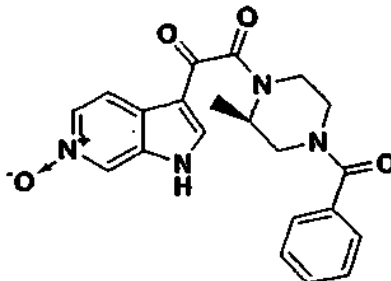
El Intermedio 5q, 1-(4-Benzoyl-piperazin-1-il)-2-(7-bromo-4-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-etano-1,2-diona

5 A una solución del ácido del intermedio 4j (2,4 g, 7,9 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT, 5,96 g, 19,9 mmol), clorhidrato de benzoylpiperazina (2,71 g, 11,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (14 ml, 80,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 300 ml). Los extractos combinados se evaporaron al vacío, dando un residuo de color parduzco, que se trituró con MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,8 g, 74%); RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H); 7,45 (s a, 5H), 3,80-3,35 (m a, 8H); CL/EM: (EN<sup>+</sup>) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 475, 477, 479; T<sub>r</sub> HPLC = 1,953.



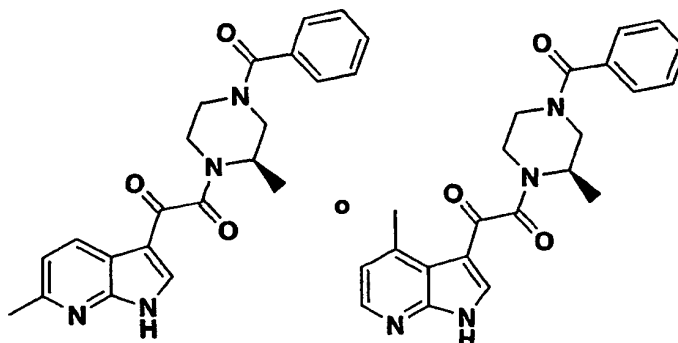
10 El Intermedio 5r se preparó mediante el procedimiento usado para 5q usando mono N-Boc piperazina. RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 3,71 (s a, 2H), 3,53 (m a, 6H), 1,48 (s, 9H); CL/EM: (EN<sup>+</sup>) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 471, 473, 475; T<sub>r</sub> HPLC = 1,543.

Intermedio 6



15 *Procedimiento típico para la formación de N-Óxido*: Preparación de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(6-óxido-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Intermedio 6. Se disolvieron 20 mg de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Intermedio 5h, (0,053 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Después, se añadieron 18 mg de mCPBA (0,11 mmol) en la solución y la reacción se agitó durante 12 h a ta. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, dando el compuesto que se ha mostrado anteriormente (5,4 mg, 26%). EM *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 393,16; Observado 393,11. Tiempo de retención de HPLC: 0,90 minutos (columna A).

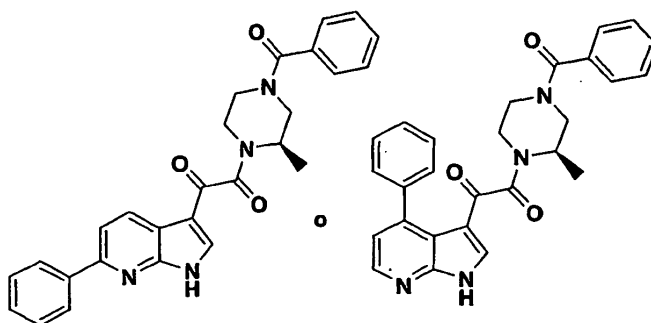
Intermedio 7



25 Preparación de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(6-metil-7-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina o 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(4-

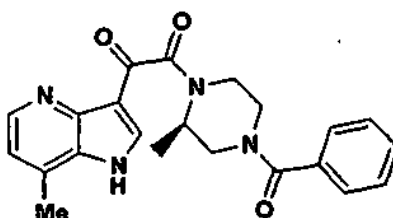
- 5 metil-7-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina. Se añadió un exceso de MeMgI (3M en THF, 0,21 ml, 0,63 mmol) en una solución de 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(6-óxido-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Intermedio 6, (25 mg, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta y después se inactivó con MeOH. Los disolventes se retiraron al vacío, el residuo se diluyó con MeOH y se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, dando un compuesto que se ha mostrado anteriormente que era un isómero individual pero la regioquímica no se asignó definitivamente. (6,7 mg, 27%). EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 391,18; Observado 391,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (columna B).

## Intermedio 8



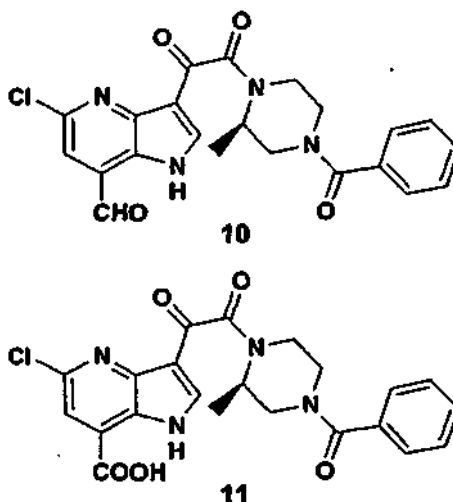
- 10 Se prepararon 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(6-fenil-7-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina o 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(4-fenil-7-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (la regioquímica no se asignó definitivamente) mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 7 partiendo de 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(6-óxido-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Intermedio 6, y bromuro de fenil magnesio (reactivo fenilo de Grignard). EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 453,19; Observado 454,20. Tiempo de retención de HPLC: 1,46 minutos (columna B).

- 15 Intermedio 9



- 20 Una mezcla de Pd (10% sobre carbono, 100 mg), ácido trifluoroacético (1 ml) y 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Intermedio 5e (1,5 g) en MeOH (50 ml) y EtOAc (50 ml) se agitó en un reactor Parr en una atmósfera de hidrógeno (310,26 kPa (45 psi)) durante 48 horas. Después de que los sólidos se retiraran por filtración, el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el intermedio 9 (1 g) que se usó sin purificación adicional. EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 391,18, observado 391,15. Tiempo de retención de HPLC: 1,15 minutos (columna A).

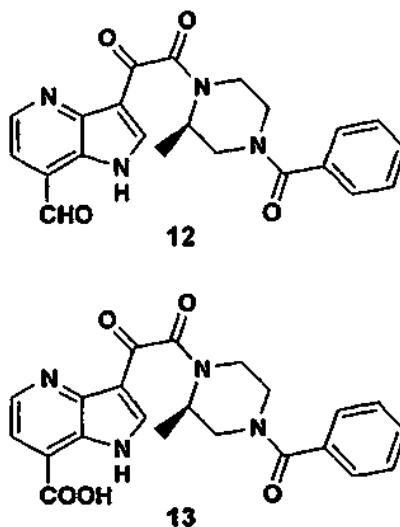
## Intermedios 10 y 11



Preparación del Intermedio 10, 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-carbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina y el Intermedio 11, 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-hidroxicarbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina: Una mezcla de 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-metil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (1,78 g) y SeO<sub>2</sub> (4,7 g) en dioxano/agua (100:1) se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío, proporcionando un residuo. El residuo se purificó por usando cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc y MeOH como disolventes de elución, proporcionando el intermedio 10 (350 mg) y el intermedio 11 (410 mg).

Intermedio 10. 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-carbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina: EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 439,12, observado 439,01. Tiempo de retención de HPLC: 1,37 minutos (columna A); Intermedio 11. 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-hidroxicarbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina: EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 455,11, observado 455,10. Tiempo de retención de HPLC: 1,44 minutos (columna A).

Intermedios 12 y 13



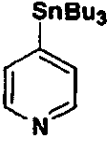
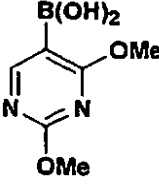
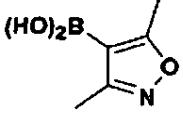
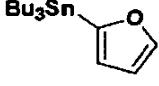
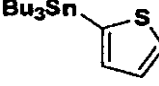
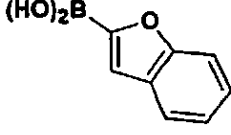
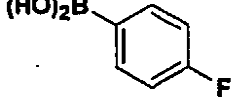
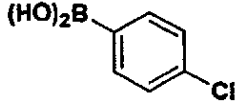
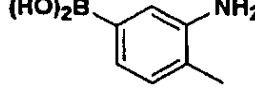
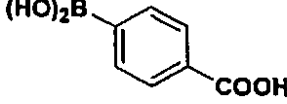
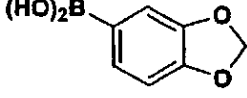
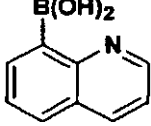
El Intermedio 12, 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-carbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina, y el Intermedio 13, 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-hidroxicarbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina, se fabricaron de acuerdo con el mismo procedimiento de preparación de los Intermedios 10 y 11, usando el Intermedio 9 como material de partida. Intermedio 12, 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-carbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina: EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 405,16, observado 405,14. Tiempo de retención de HPLC: 0,91 minutos (columna A); Intermedio 13. 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-hidroxicarbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina: EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 421,15, observado 421,09. Tiempo de retención de HPLC: 1,02 minutos (columna A).

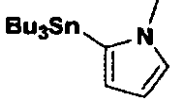
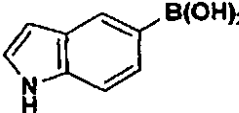
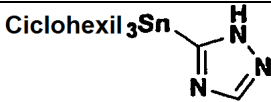
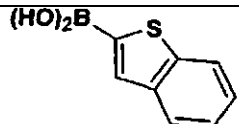
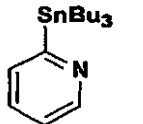
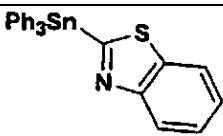
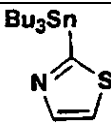
Intermedios 14a-1-14a-21

Los siguientes agentes de estaño y agentes de boro pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales y usarse sin ningún tratamiento adicional (Tabla 2).

Tabla 2

| Intermedio Número | Estructura | Empresa                   |
|-------------------|------------|---------------------------|
| 14a-1             |            | Frontier Scientific, Inc. |
| 14a-2             |            | Maybridge Chem. Co.       |

| Intermedio Número | (continuación)<br>Estructura                                                        | Empresa                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 14a-3             |    | Frontier Scientific, Inc. |
| 14a-4             |    | Matrx Scientific          |
| 14a-5             |    | Matrix Scientific         |
| 14a-6             |   | Aldrich, Co.              |
| 14a-7             |  | Aldrich, Co.              |
| 14a-8             |  | Aldrich, Co.              |
| 14a-9             |  | Aldrich, Co.              |
| 14a-10            |  | Aldrich, Co.              |
| 14a-11            |  | Lancaster                 |
| 14a-12            |  | Aldrich, Co.              |
| 14a-13            |  | Aldrich, Co.              |
| 14a-14            |  | Frontier Scientific, Inc. |

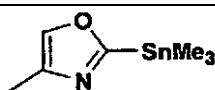
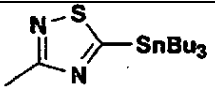
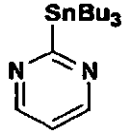
| (continuación)    |                                                                                     |                           |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Empresa                   |
| 14a-15            |    | Matrix Scientific         |
| 14a-16            |    | Frontier Scientific, Inc. |
| 14a-17            |    | Riedel-de Haen AG         |
| 14a-18            |    | Lancaster                 |
| 14a-19            |   | Lancaster                 |
| 14a-20            |  | Aldrich, Co.              |
| 14a-21            |  | Frontier Scientific, Inc. |

Preparación de agentes de estaño:

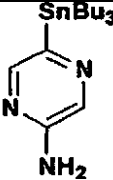
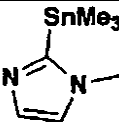
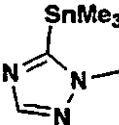
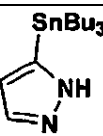
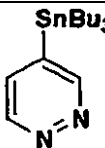
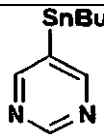
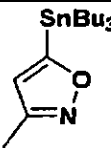
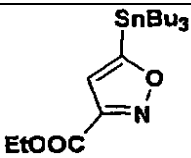
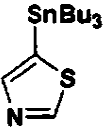
Intermedios 14-1-14-65

5 Los siguientes agentes de estaño y agentes de boro conocidos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos documentados indicados sin ninguna modificación (Tabla 3):

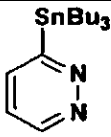
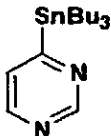
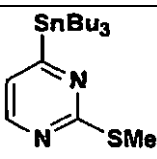
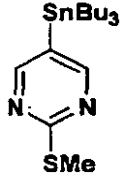
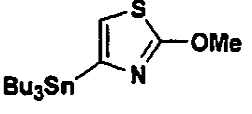
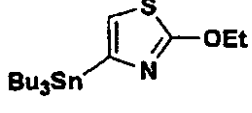
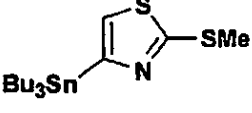
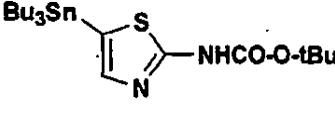
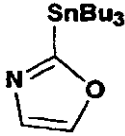
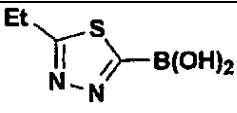
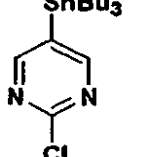
Tabla 3

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 14-1              |  | Dondoni, A., y col. Synthesis, 1987, 693         |
| 14-2              |  | Aldous, D. J., y col. Documento US - 5.453.433   |
| 14-3              |  | Sandosham, J., y col. Tetrahedron 1994, 50, 275. |

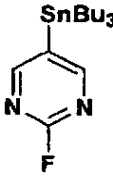
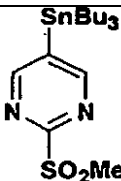
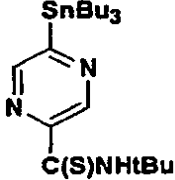
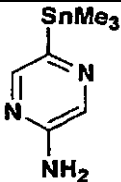
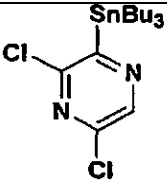
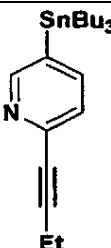
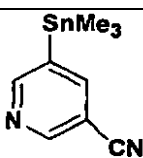
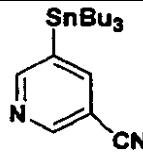
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 14-4              |    | Lehn, L. M., y col. Chem. Eur. J. 2000, 6, 4133.                   |
| 14-5              |    | Jutzi, P., y col. J. Organometallic Chem. 1983, 246, 163.          |
| 14-6              |    | Jutzi, P., y col. J. Organometallic Chem. 1983, 246, 163.          |
| 14-7              |   | Graybill, T. L., y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5 (4), 387. |
| 14-8              |  | Heldmann, D. K., y col. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 5791.          |
| 14-9              |  | Kennedy, G., y col. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 7611.              |
| 14-10             |  | Kondo, Y., y col. Tetrahedron Lett. 1989,30, 4249                  |
| 14-11             |  | Kondo, Y., y col. Tetrahedron Lett. 1989,30, 4249                  |
| 14-12             |  | Or, Y. S., y col. Documento US-6.054.435                           |
| 14-13             |  | Or, Y.S., y col. Documento US-6.054.435                            |

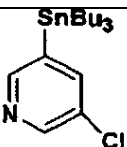
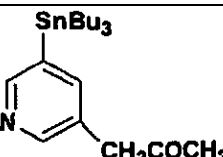
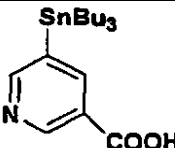
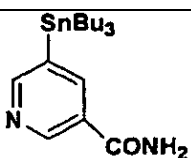
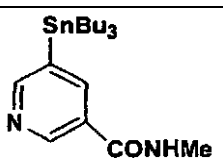
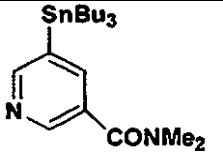
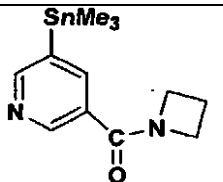
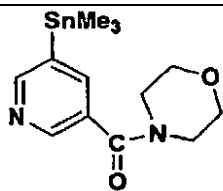
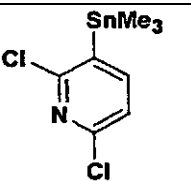
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-14             |    | Okada, T., y col. Documento WO-0123383                                                                            |
| 14-15             |    | Okada, T., y col. Documento WO-0123383                                                                            |
| 14-16             |    | Sandosham, J., y col. Tetrahedron 1994, 50, 275                                                                   |
| 14-17             |   | Sandosham, J., y col. Acta Chem. Scand. 1989, 43, 684.                                                            |
| 14-18             |  | Nicolaou, K. C., y col. Documento WO-9967252                                                                      |
| 14-19             |  | Nicolaou, K. C., y col. Documento WO-9967252                                                                      |
| 14-20             |  | Nicolaou, K. C., y col. Documento WO-9967252                                                                      |
| 14-21             |  | Benheda, R., y col. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 5701.                                                             |
| 14-22             |  | Collins, I., y col. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 4069.                                                             |
| 14-23             |  | Fuss, R. W., y col. Documento DE-19502178                                                                         |
| 14-24             |  | Bunnage, M.E. y col. Sol. Int. PCT WO 0024745 A1 (2000); y Sandosham, J. y col. Tetrahedron(1994), 50(1), 275-84. |

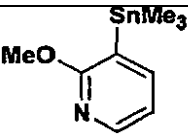
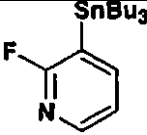
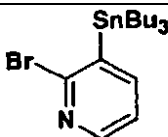
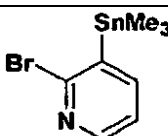
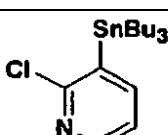
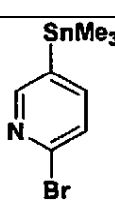
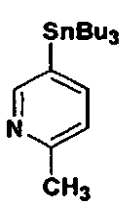
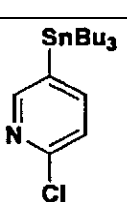
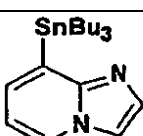
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-25             |    | A partir de 5-yodo-2-cloro-1,3 pirimidina. Las fluoropirimidinas se obtienen por fluoración de cloropirimidinas con CsF en N-metil-2-pirrolidinona o DMF 2,5-63 h a 80-150 °C. Después, el yodo se convierte en el reactivo de litio con tBuLi y se inmoviliza con Bu <sub>3</sub> SnCl. Véase, Sandosham anteriormente. |
| 14-26             |    | Arukwe, J.; Benneche, T.; Undheim, K. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1989), (2), 255-9.                                                                                                                                                                                                                                 |
| 14-27             |    | Fruit, C.; Heterocycles (1999), 51(10), 2349-2365.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 14-28             |   | Ziener, U.; y col. Chem.-Eur. J. (2000), 6(22), 4132-4139. -                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 14-29             |  | Turck, A.; y col Lab. J. Organomet. Chem. (1991), 412(3), 301-10. Metalación de 2,6-dicloropirrazina e inactivación con Bu <sub>3</sub> SnCl.                                                                                                                                                                            |
| 14-30             |  | Ueno, K.; Sasaki, A.; Kawano, K.; Okabe, T.; Kitazawa, N.; Takahashi, K.; Yamamoto, N.; Suzuki, Y.; Matsunaga, M.; Kubota, A. Sol. Int. PCT WO 9918077 A1 (1999).                                                                                                                                                        |
| 14-31             |  | Fensome, A.; Miller, L. L.; Ullrich, J.W.; Bender, R.H.W.; Zhang, P.; Wrobel, J.E.; Zhi, L.; Jones, T.K.; Marschke, K.B.; Tegley, C.M. Sol. Int. PCT WO 0066556 A1 (2000).                                                                                                                                               |
| 14-32             |  | Maw, G.N.; Middleton, D.S. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2000016984 A2 (2000). Chem. Pharm. Bull.                                                                                                                                                                                                                            |

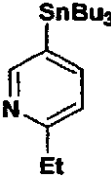
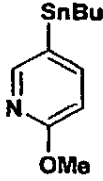
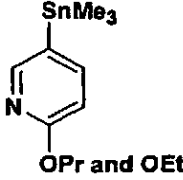
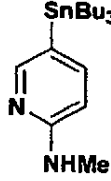
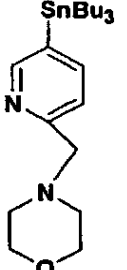
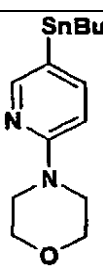
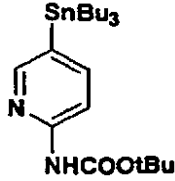
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-33             |    | (1998), 46(3), 400-412.                                                                                           |
| 14-34             |    | Hayashi, K.; Kito, T.; Mitsuyama, J.; Yamakawa, T.; Kuroda, H.; Kawafuchi, H. Sol. Int. PCT WO 9951588 A1 (1999). |
| 14-35             |    | Brown, A.D.; Dickinson, R.P.; Wythes, M.J. Sol. Int. PCT WO 9321178 A1 (1993).                                    |
| 14-36             |   | Brown, A.D.; Dickinson, R.P.; Wythes, M.J. Sol. Int. PCT WO 9321178 A1 (1993).                                    |
| 14-37             |  | Zalutsky, M.R. Sol. Int. PCT WHO 0032240 A2 (2000). Brown, A.D.; Dickinson,                                       |
| 14-38             |  | Brown, A.D.; Dickinson, R.P.; Wythes, M.J. Sol. Int. PCT WO 9321178 A1 (1993).                                    |
| 14-39             |  | North, P.C.; Wadman, S.N. Sol. Int. PCT WO 9408993 A1 (1994).                                                     |
| 14-40             |  | North, P.C.; Wadman, S.N. Sol. Int. PCT WO 9408993 A1 (1994).                                                     |
| 14-41             |  | Achab, S.; Guyot, M.; Potier, P. Tetrahedron Lett. (1993), 34(13), 2127-30.                                       |

(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-42             |    | Muratake, H.; Tonegawa, M.; Natsume, M. Chem. Pharma. Bull. (1998), 46(3), 400-412. Dehmlow, E.V.; Slegers, A. Liebigs Ann. Chem. (1992), (9), 953-9.                                                                                                                                        |
| 14-43             |    | Proudfoot, J.R.; Hargrave, K.; Kapadia, S. Sol. Int. PCT WO 9907379 A1 (1999); y Chem. Pharm. Bull. (1998), 46(3), 400-412.                                                                                                                                                                  |
| 14-44             |    | Cruskie, M.P. Jr.; Zoltewicz, J.A.; Abboud, K.A. J. Org. Chem. (1995), 60(23), 7491-5.                                                                                                                                                                                                       |
| 14-45             |    | Muratake, H.; y col Chem. Pharm. Bull. (1998), 46(3), 400-412.                                                                                                                                                                                                                               |
| 14-46             |   | Muratake, H.; Tonegawa, M.; Natsume, M. Chem. Pharm. Bull. (1998), 46(3), 400-412. Dolle, R.E.; Graybill, T.L.; Osifo, I.K.; Harris, A.L.; Miller, M.S.; Gregory, J.S. U.S. US 5622967(1997).                                                                                                |
| 14-47             |  | Henze, O.; Lehmann, U.; Schlueter, A.D. Synthesis (1999), (4), 683-687.                                                                                                                                                                                                                      |
| 14-48             |  | Hayashi, K.; Kito, T.; Mitsuyama, J.; Yamakawa, T.; Kuroda, H.; Kawafuchi, H. Sol. Int. PCT WO 9951588 A1 (1999); Reuman, M.; Daum, S.J.; Singh, B.; Wentland, M.P.; Perni, R.B.; Pennock, P.; Carabateas, P.M.; Gruett, M.D.; Saindane, M.T.; y col. J. Med. Chem. (1995), 38(14), 2531-40. |
| 14-49             |  | Barros, M.T.; Maycock, C.D.; Ventura, M.R. Tetrahedron Lett. (1999), 40(3), 557-560. Sirisoma, N.S.; Johnson, C.R. Tetrahedron Lett. (1998), 39(15), 2059-2062. Trost, B.M.; Cook, G.R. Tetrahedron Lett. (1996), 37(42), 7485-7488.                                                         |
| 14-50             |  | Bunnage, M.E.; Maw, G.N.; Rawson, D.J.; Wood, A.; Mathias, J.P.; Street, S.D.A. Sol. Int. PCT WO 0024745 A1 (2000).                                                                                                                                                                          |

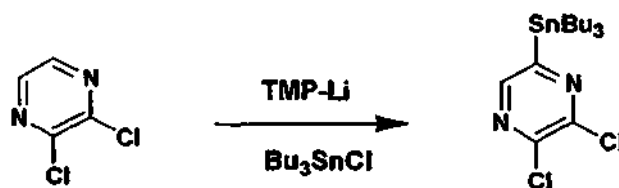
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-51             |    | Bunnage, M.E.; Maw, G.N.; Rawson, D.J.; Wood, A.; Mathias, J. P.; Street, S.D.A. Sol. Int. PCT WO 0024745 A1 (2000).                                                                                                                              |
| 14-52             |    | Hayashi, K.; Kito, T.; Mitsuyama, J.; Yamakawa, T.; Kuroda, H.; Kawafuchi, H. Sol. Int. PCT WO 9951588 A1 (1999); y Sirisoma, N.S.; Johnson, C.R. Tetrahedron Lett. (1998), 39(15), 2059-2062.                                                    |
| 14-53             |    | Schnatterer, S.; Kern, M.; Sanft, U. Sol. Int. PCT WO 9965901 A1 (1999).                                                                                                                                                                          |
| 14-54             |   | Hayashi, K.; Kito, T.; Mitsuyama, J.; Yamakawa, T.; Kuroda, H.; Kawafuchi, H. Sol. Int. PCT WO 9951588 A1 (1999).                                                                                                                                 |
| 14-55             |  | Betagen, R.; Breifelder, S.; Cirillo, P.F.; Gilmore, T.A.; Hickey, E.R.; Kirrane, T.M.; Moriak, M.H.; Moss, N.; Patel, U.R.; Proudfoot, J.R.; Regan, J.R.; Sharma, R.; Sun, S.; Swinamer, A.D.; Takahashi, H. Sol. Int. PCT WO 0055139 A2 (2000). |
| 14-56             |  | Ueno, K.; Sasaki, A.; Kawano, K.; Okabe, T.; Kitazawa, N.; Takahashi, K.; Yamamoto, N.; Suzuki, Y.; Matsunaga, M.; Kubota, A. Sol. Int. PCT WO 9918077 A1 (1999).                                                                                 |
| 14-57             |  | Calderwood, D.; Arnold, L.D.; Mazdiyasni, H.; Hirst, G.; Deng, B.B. Sol. Int. PCTWO 0017202A1 (2000).                                                                                                                                             |

(continuación)

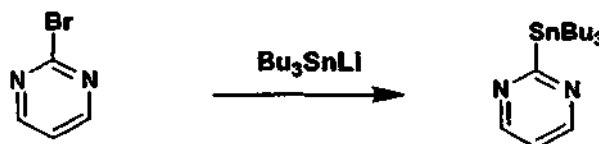
| Intermedio Número | Estructura | Referencia                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-58             |            | Hayashi, K.; Kito, T.; Mitsuyama, J.; Yamakawa, T.; Kuroda, H.; Kawafuchi, H. Sol. Int. PCT WO 9951588 A1 (1999).                                                                                                                                                                            |
| 14-59             |            | Saji, H.; Watanabe, A.; Magata, Y.; Ohmono, Y.; Kiyono, Y.; Yamada, Y.; Iida, Y.; Yonekura, H.; Konishi, J.; Yokohama, A. Chem. Pharm. Bull. (1997), 45(2), 284-290.                                                                                                                         |
| 14-60             |            | Hayashi, K.; Kito, T.; Mitsuyama, J.; Yamakawa, T.; Kuroda, H.; Kawafuchi, H. Sol. Int. PCT WO 9951588 A1 (1999); Reuman, M.; Daum, S.J.; Singh, B.; Wentland, M.P.; Perni, R.B.; Pennock, P.; Carabateas, P.M.; Gruett, M.D.; Saindane, M.T.; y col. J. Med. Chem. (1995), 38(14), 2531-40. |
| 14-61             |            | Iino, Y.; Fujita, K.; Kodaira, A.; Hatanaka, T.; Takehana, K.; Kobayashi, T.; Konishi, A.; Yamamoto, T. Sol. Int. PCT WO 0102359 A1 (2001).                                                                                                                                                  |
| 14-62             |            | Iino, Y.; Fujita, K.; Kodaira, A.; Hatanaka, T.; Takehana, K.; Kobayashi, T.; Konishi, A.; Yamamoto, T. Sol. Int. PCT WO 0102359 A1 (2001).                                                                                                                                                  |
| 14-63             |            | Torrado, A.; Imperiali, B. J. Org. Chem. (1996), 61 (25), 8940-8948.                                                                                                                                                                                                                         |
| 14-64             |            | Iino, Y.; Fujita, K.; Kodaira, A.; Hatanaka, T.; Takehana, K.; Kobayashi, T.; Konishi, A.; Yamamoto, T. Sol. Int. PCT WO 0102359 A1 (2001).                                                                                                                                                  |
| 14-65             |            | Gros, P.; Fort, Y. Synthesis (1999), (5), 754-756 and Gros, P.; Fort, Y.; Caubere, P. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1997), (20), 3071-3080.                                                                                                                                                |

Intermedio 14-66



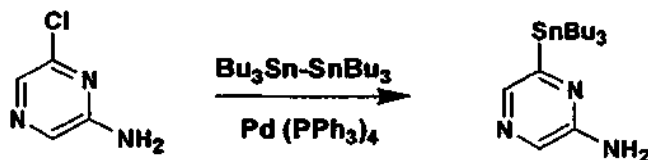
Preparación de 2,3-dicloro-5-(tri-n-butilestannil)pirazina (Un ejemplo de procedimiento general Estaño-01, a continuación): Se preparó TMP-Li (2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio) mediante la adición de n-butil litio (1,6 M, 6,25 ml) a una solución de 2,2,4,4-tetrametilpiperidina (1,4 g) en THF seco (180 ml) a -78 °C. Después, la reacción se dejó calentar a 0 °C, se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se enfrió a -78 °C. A la solución se le añadió 2,3-dicloropirazina (1,35 g) seguido de una adición de cloruro de tri-n-butilestano (3,25 g) en 2 horas más. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 2,3-dicloro-5-(tri-n-butilestannil)pirazina (1 g).

Intermedio 14-67



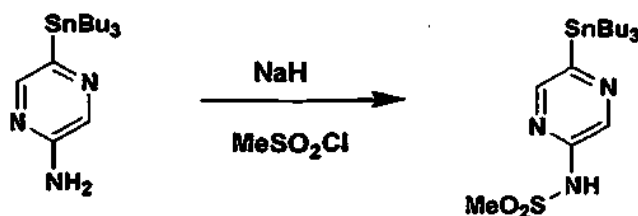
Preparación de 2-(tri-n-butilestannil)-pirimidina: (Ejemplo del procedimiento general Estaño-03, a continuación). Se preparó tri-n-butil-estanol litio a 0 °C en THF seco (20 ml) a partir de hidruro de tri-butilestano (2,2 ml) y LDA (diisopropilamida de litio, 2 M, 4,09 ml). Después, la solución de tri-n-butilestanol litio se enfrió a -78 °C y a ésta se le añadió 2-bromopirimidina (1 g). Después, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 8 horas. Después, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 2-(tri-n-butilestannil)-pirimidina (190 mg).

Intermedio 14-68



Preparación de 2-amino-6-(tri-n-butilestannil)pirazina (Ejemplo del procedimiento general Estaño-04, a continuación): En un tubo cerrado herméticamente se combinaron 2-amino-6-cloro-pirazina (1 g), bis(tri-butilestano) (3,92 ml) y *tetraquis*-trifenilfosfina paladio, Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (100 mg) en dioxano (10 ml). La reacción se calentó a 110-120 °C durante 10 h. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en 20 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). El extracto combinado se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 2-amino-6-(tri-n-butilestannil)pirazina (0,5 g).

Intermedio 14-69



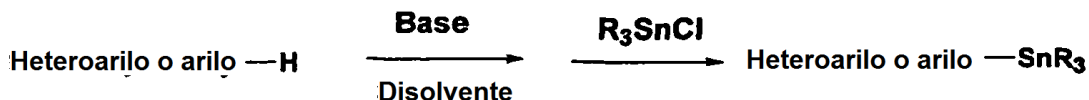
Preparación de 2-metilsulfonilamino-5-(tri-n-butilestannil)pirazina (Ejemplo del procedimiento general Estaño-05, a continuación): Se añadió NaH (60%, 20 mg) a una solución de 2-amino-5-(tri-n-butilestannil)pirazina (0,2 g) en THF (30 ml) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 30 minutos, a ésta se le añadió cloruro de metilsulfonilo (63 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice,

proporcionando 2-metilsulfonilamino-5-(tri-n-butilestannil) pirazina (20 mg).

Intermedios 14-70-14-129

Los intermedios 14-70-14-129 se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos generales designados Estaño-01 a Estaño-05.

5 Procedimiento General Estaño-01:



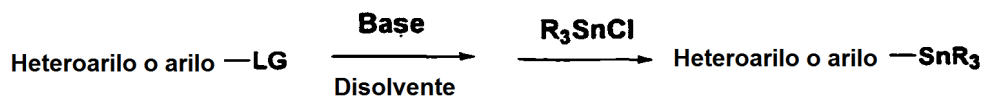
**Base = LDA, TMP-Li, n-BuLi, S-BuLi o t-BuLi;**

**Disolvente = THF, éter dietílico o DME;**

**R = metilo o butilo**

10 A una solución de una base (1,1 equivalentes) seleccionada entre diisopropilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio, n-butil litio, sec-butil litio o terc-butil litio en un disolvente seleccionado entre tetrahydrofurano, éter dietílico o dimetoxietano (concentración de aproximadamente 0,05 mmol base/ml de disolvente) a -78 °C se le añadió un sustrato arilo o heteroarilo apropiado (1,0 equivalentes) seguido de una adición de cloruro de tri-n-butilestaño o cloruro de trimetilestaño (1,1 equivalentes) en 2 horas más. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el estannano deseado.

15 Procedimiento General Estaño-02:



**LG = Br o I; Base = n-BuLi, S-BuLi o t-BuLi;**

**Disolvente = THF, éter o DME;**

**R = metilo o butilo**

20 A una solución de una base (1,1 equivalentes) seleccionada entre n-butil litio, sec-butil litio o terc-butil litio en un disolvente seleccionado entre tetrahydrofurano, éter dietílico o dimetoxietano (concentración de aproximadamente 0,05 mmol base/ml de disolvente) a -78 °C se le añadió un sustrato bromuro de arilo o heteroarilo o yoduro de arilo o heteroarilo apropiado (1,0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante un periodo adecuado para generar el anión a través del intercambio metal-halógeno y después a ésta se le añadió cloruro de tri-n-butilestaño o cloruro de trimetilestaño (1,1 equivalentes). La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el estannano deseado.

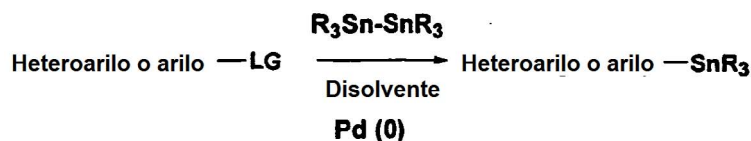
25 Procedimiento General Estaño-03:



**LG = F, Cl, Br, I; Disolvente = THF, éter dietílico o DME; R = metilo o butilo**

30 Se preparó tri-n-butilestanil litio o trimetilestanil litio (1,3 equivalentes) a 0 °C en un disolvente seco seleccionado entre THF, éter dietílico o dimetoxietano (20 ml) a partir de hidruro de tri-n-butilestaño o hidruro de trimetilestaño, respectivamente (1,3 equivalentes) y LDA (diisopropilamida de litio, 1,3 equivalentes) a una concentración de aproximadamente 0,4 mmol de alquil-estannil litio/ml de disolvente. Después, la solución de tri-n-butilestanil litio o trimetilestanil litio se enfrió a -78 °C y a ésta se le añadió un sustrato haloarilo o haloheteroarilo apropiado (1,0 equivalente). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 8 horas. Después, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el intermedio de estannano deseado.

## Procedimiento General Estaño-04:

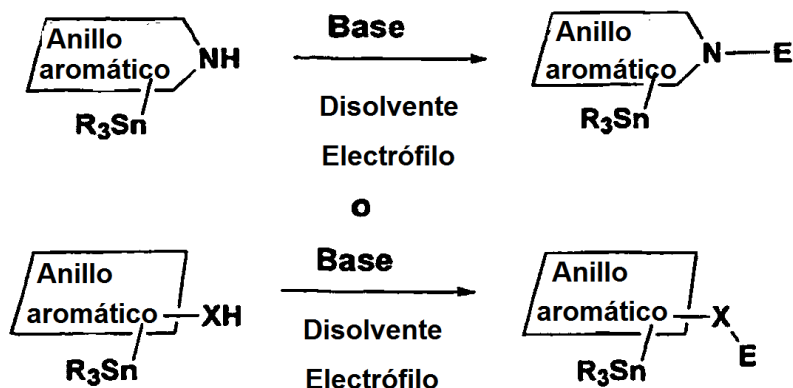


**LG = Cl, Br, I o OTf; Disolvente = Dioxano o Tolueno; R = metilo o butilo**

En un tubo cerrado herméticamente se combinaron un sustrato arilo o heteroarilo apropiado (1,0 equivalente), bis(tri-butilestaño) o hexametildiestaño (1,0 equivalente) y *tetraquis*-trifenilfosfina paladio, Pd(Ph<sub>3</sub>P<sub>4</sub>) (1,0% en mol) en dioxano o tolueno (10 ml). La reacción se calentó a 110-120 °C durante 10 h. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en agua. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se concentraron al vacío, dando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el producto de estannano deseado.

## Procedimiento General Estaño-05:

- El siguiente esquema de reacción general representa la derivación de los intermedios de estannano en los que el estannano tiene un grupo NH de anillo reactivo o un grupo amino, hidroxi o tiol exocíclico reactivo. El estannano de partida se trató con base en un disolvente apropiado y después se hizo reaccionar con los electrófilos adecuados, tales como haluros de alquilo, cloruros de ácidos, cloruros de sulfonilo, isocianatos y similares.



**Electrófilo = R'-haluro, R'C(O)Cl, R'OC(O)Cl, R'R''NCOCI, R'SO<sub>2</sub>Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR''**

**E = R', R'C(O)-, R'OC(O)-, R'R''NC(O)-, R'SO<sub>2</sub>-, R'NC(O)-, R'NS(O)-, R'NCNR''**

**Disolvente = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, éter dietílico, DMF**

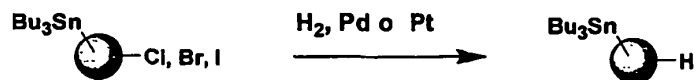
**R = metilo o butilo; X = NH, O o S**

**Base = NaH, BuLi, LDA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DBU, DMAP, NaHMDS**

- Se añadió una base apropiada seleccionada entre hidruro sódico, n-butil litio, diisopropilamida de litio, carbonato potásico, trietilamina, DBU, DMAP o hexametildisilazida sódica (1,0 equivalente) a una solución de un sustrato de estannano apropiado (como se ha representado anteriormente, 1,0 equivalente) en un disolvente apropiado seleccionado entre diclorometano, THF, éter dietílico o N,N-dimetilformamida a una temperatura entre -78 °C y la temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitara durante un periodo suficiente para permitir la desprotonación, típicamente durante 5 a 30 minutos, después a ésta se le añadió un electrófilo apropiado, tal como un haluro de alquilo, cloruro de ácido, sulfonilo (1,0 equivalente). La mezcla de reacción se agitó, típicamente a

temperatura ambiente, durante un periodo de 2 a 8 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el intermedio de estannano deseado.

# 5 Procedimiento general Estaño-06



Un agente de estannano de haluro de arilo se disolvió en un alcohol apropiado, metanol o etanol. Después de añadir un catalizador (Pt o Pd) en el disolvente, la mezcla de reacción se puso en un entorno de hidrógeno a una presión normal o elevada. Después de que la reacción finalizara, el catalizador se filtró y la concentración de la solución madre proporcionó un residuo que se usó en las reacciones adicionales sin ninguna purificación adicional.

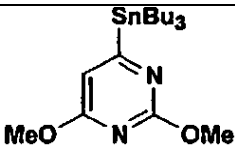
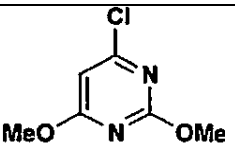
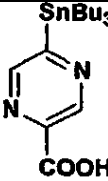
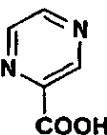
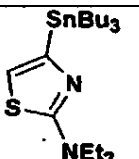
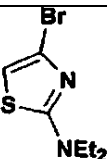
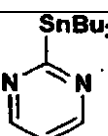
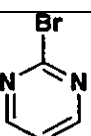
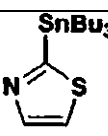
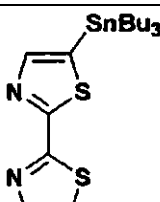
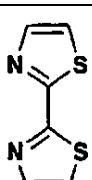
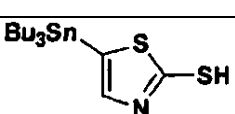
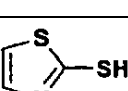
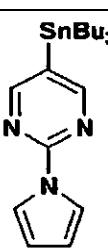
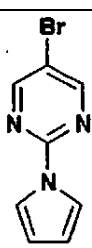
Tr = Tiempo de retención

| Intermed. Número | Estructura | Material de partida | Procedimiento aplicado | Identificación                                                                                                                                            |
|------------------|------------|---------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-70            |            |                     | Estaño-04              | Tr = 2,33 min<br>(Columna A) RMN <sup>1</sup> H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>4,00 (s, 6H), 1,63-0,85<br>(m, 27H)                                 |
| 14-71            |            |                     | Estaño-01              | Tr = 2,52 mm<br>(Columna A) RMN H<br>(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,02 (s, 1H), 4,44 (q,<br>2H, J = 7,02Hz), 1,63-<br>0,85 (m, 30H)                 |
| 14-72            |            |                     | Estaño-01              | Tr = 2,84 min<br>(Columna B) RMN H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>9,48 (s, 1H), 8,45 (s,<br>1H), 2,03-0,88 (m,<br>36H)                             |
| 14-73            |            |                     | Estaño-05              | Tr = 2,27 min<br>(Columna A) RMN <sup>1</sup> H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,53 (m, 1H), 6,29 (m,<br>1H), 3,94 (s, 3H), 1,56-<br>0,87 (m, 27H) |
| 14-74            |            |                     | Estaño-05              | Tr = 2,22 min<br>(Columna A)                                                                                                                              |

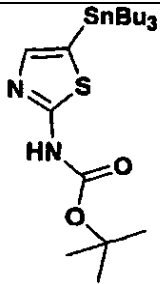
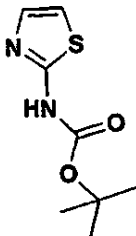
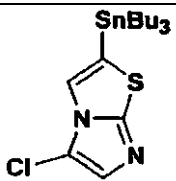
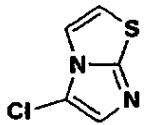
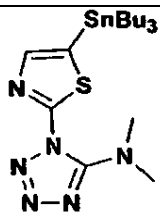
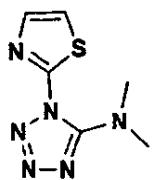
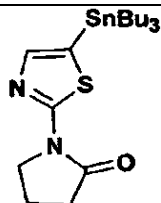
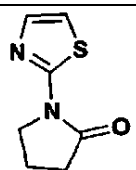
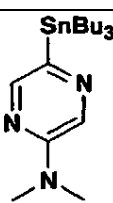
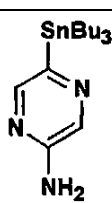
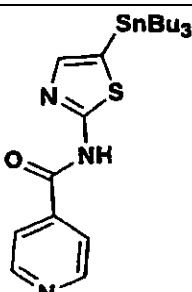
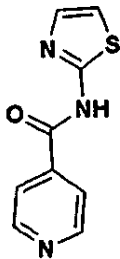
(continuación)

| Intermed.<br>Número | Estructura | Material de partida | Procedimiento<br>aplicado | Identificación                                                                                                                                                                               |
|---------------------|------------|---------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-75               |            |                     | Estaño-01                 | Tr = 2,44 min<br>(Columna B) RMN <sup>1</sup> H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>8,89 (s, 1H), 8,34 (s,<br>1H), 1,61-0,85 (m,<br>27H)                                                   |
| 14-76               |            |                     | Estaño-01                 | Tr = 3,41 mm<br>(Columna A, caudal =<br>4 ml/min) RMN <sup>1</sup> H<br>(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>8,58 (d, 1H, J = 2,52<br>Hz), 8,13 (d, 1H, J =<br>2,52 Hz), 1,63-0,85<br>(m, 27H) |
| 14-77               |            |                     | Estaño-01'                | Tr = 3,89 min<br>(Columna A, caudal =<br>4 ml/min) RMN <sup>1</sup> H<br>(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>8,63 (s, 1H), 1,61-0,85<br>(m, 27H)                                              |
| 14-78               |            |                     | Estaño-01                 | Tr = 3,86 min<br>(Columna A, caudal =<br>4 ml/min) RMN <sup>1</sup> H<br>(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>8,24 (s, 1H), 1,61-0,85<br>(m, 27H)                                              |
| 14-79               |            |                     | Estaño-04                 | Tr = 2,10 min<br>(Columna B) RMN <sup>1</sup> H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,90 (s, 1H), 7,26 (s,<br>1H), 1,58-0,87 (m,<br>27H)                                                   |
| 14-80               |            |                     | Estaño-04                 | Tr = 1,83 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                 |
| 14-81               |            |                     | Estaño-04                 | Tr = 1,84 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                 |
| 14-82               |            |                     | Estaño-04                 | Tr = 1,84 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                 |

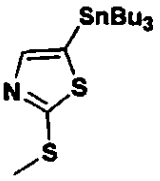
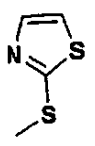
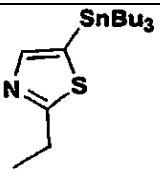
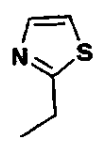
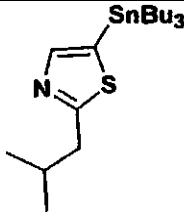
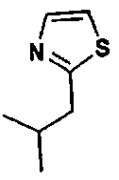
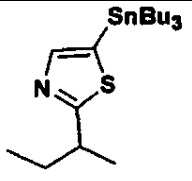
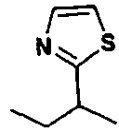
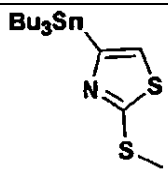
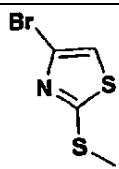
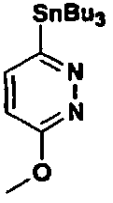
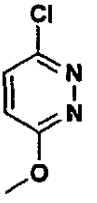
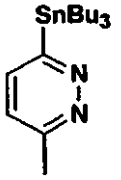
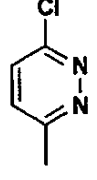
(continuación)

| Intermed.<br>Número | Estructura                                                                          | Material de partida                                                                 | Procedimiento<br>aplicado | Identificación               |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 14-83               |    |    | Estaño-04                 | Tr = 1,90 min<br>(Columna A) |
| 14-84               |    |    | Estaño-01                 | Tr = 2,23 min<br>(Columna A) |
| 14-85               |    |    | Estaño-04                 | Tr = 1,92 min<br>(Columna A) |
| 14-86               |   |   | Estaño-03                 | Tr = 2,01 min<br>(Columna A) |
| 14-87               |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,45 min<br>(Columna A) |
| 14-88               |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,61 min<br>(Columna C) |
| 14-89               |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,31 min<br>(Columna C) |
| 14-90               |  |  | Estaño-04                 | Tr = 2,71 min<br>(Columna D) |

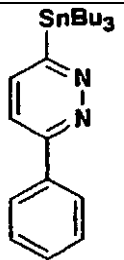
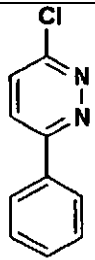
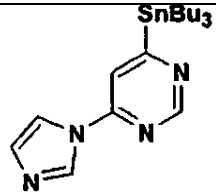
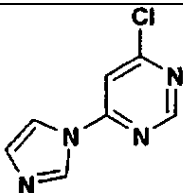
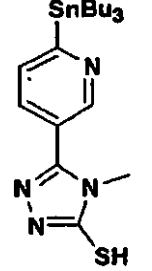
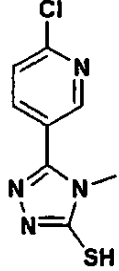
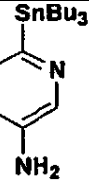
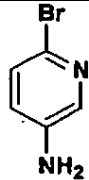
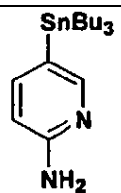
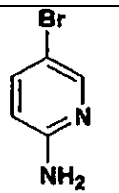
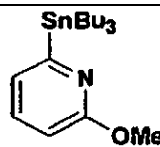
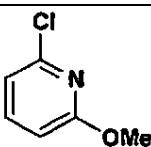
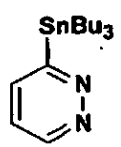
(continuación)

| Intermed.<br>Número | Estructura                                                                          | Material de partida                                                                 | Procedimiento<br>aplicado | Identificación                                    |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|
| 14-91               |    |    | Estaño-01                 | Tr = 2,49 min<br>(Columna C)                      |
| 14-92               |    |    | Estaño-01                 | Tr = 2,42 min<br>(Columna C)                      |
| 14-93               |   |   | Estaño-01                 | Tr = 3,49 min<br>(Columna C) Caudal =<br>4 ml/min |
| 14-94               |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,46 min<br>(Columna C)                      |
| 14-95               |  |  | Estaño-05                 | Tr = 2,15 min<br>(Columna A)                      |
| 14-96               |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,28 min<br>(Columna C)                      |

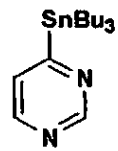
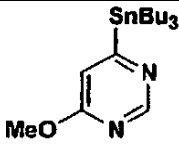
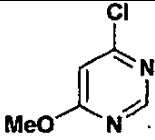
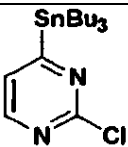
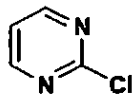
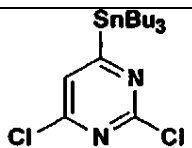
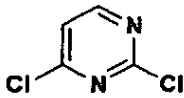
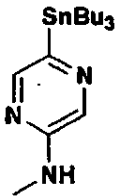
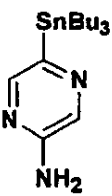
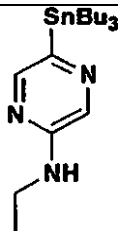
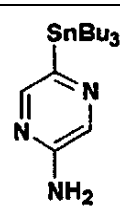
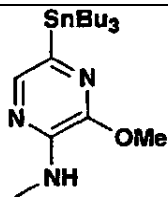
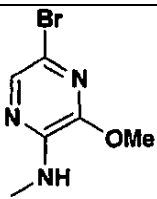
(continuación)

| Intermed.<br>Número | Estructura                                                                          | Material de partida                                                                 | Procedimiento<br>aplicado | Identificación               |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 14-97               |    |    | Estaño-01                 | Tr = 2,60 min<br>(Columna C) |
| 14-98               |    |    | Estaño-01                 | Tr = 2,37 min<br>(Columna A) |
| 14-99               |    |    | Estaño-01                 | Tr = 2,59 min<br>(Columna A) |
| 14-100              |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,49 min<br>(Columna C) |
| 14-101              |  |  | Estaño-04                 | Tr = 2,41 min<br>(Columna A) |
| 14-102              |  |  | Estaño-04                 | Tr = 1,18 min<br>(Columna E) |
| 14-103              |  |  | Estaño-04                 | Tr = 1,92 min<br>(Columna E) |

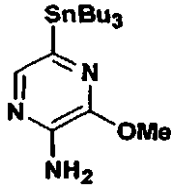
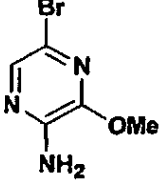
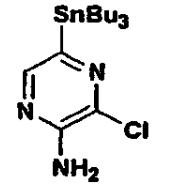
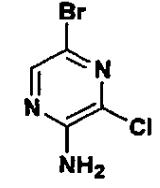
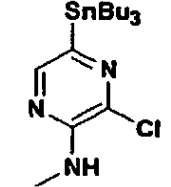
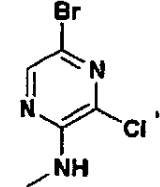
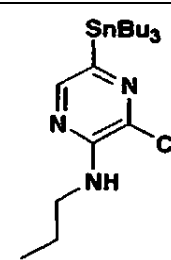
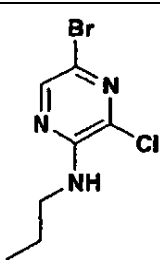
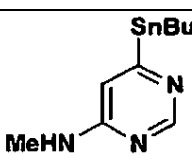
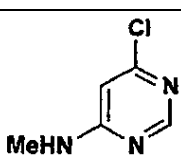
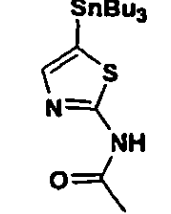
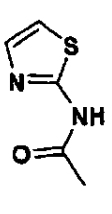
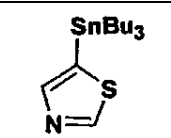
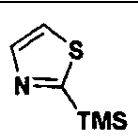
(continuación)

| Intermed.<br>Número | Estructura                                                                          | Material de partida                                                                 | Procedimiento<br>aplicado | Identificación                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-104              |    |    | Estaño-04                 | Tr = 2,01 min<br>(Columna E)                                                                                                                                                                                                                                       |
| 14-105              |    |    | Estaño-04                 | Tr = 2,15 min<br>(Columna E)                                                                                                                                                                                                                                       |
| 14-106              |   |   | Estaño-04                 | Tr = 1,91 min<br>(Columna E)                                                                                                                                                                                                                                       |
| 14-107              |  |  | Estaño-04                 | Tr = 1,95 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                                                                                       |
| 14-108              |  |  | Estaño-04                 | Tr = 1,93 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                                                                                       |
| 12-109              |  |  | Estaño-01                 | Tr = 1,95 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                                                                                       |
| 14-110              |  |  | Estaño-01                 | Tr = 1,83 min<br>(Columna A) RMN H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>9,03 (d, 1H, J = 5,15<br>Hz), 7,49 (d, 1H, J =<br>7,95 Hz), 7,26 (m,<br>1H), 1,61-0,86 (m,<br>27H); RMN <sup>13</sup> C (125<br>MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 175,3,<br>149,8, 133,2, 123,7, |

(continuación)

| Intermed.<br>Número | Estructura                                                                          | Material de partida                                                                 | Procedimiento<br>aplicado | Identificación                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                                                     |                                                                                     |                           | 29,0, 27,3, 13,6, 10,1.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 14-111              |    |    | Estaño-01                 | Tr = 2,18 min<br>Columna E) RMN <sup>1</sup> H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>9,22 (s, 1H), 8,46 (d,<br>1H, J = 4,80 Hz), 7,42<br>(d, 1H, J = 4,75 Hz),<br>1,56-0,86 (m, 27H);<br>RMN <sup>13</sup> C (125 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 185,4,<br>158,0, 153,2, 130,6,<br>28,9, 27,2, 13,5, 9,9. |
| 14-112              |    |    | Estaño-04                 | Tr = 1,96 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 14-113              |   |   | Estaño-01                 | Tr = 2,61 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 14-114              |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,85 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 14-115              |  |  | Estaño-05                 | Tr = 2,09 min<br>(Columna A) RMN <sup>1</sup> H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>8,12 (s, 1H), 7,95 (s,<br>1H), 4,11 (s, 1H), 2,95<br>(s, 3H), 2,03-0,85 (m,<br>27H)                                                                                                                                |
| 14-116              |  |  | Estaño-05                 | Tr = 2,16 min<br>(Columna A) RMN H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>8,08 (s, 1H), 7,92 (s,<br>1H), 4,49 (s, 1H), 3,35<br>(m, 2H), 1,63-0,85 (m,<br>30H)                                                                                                                                             |
| 14-117              |  |  | Estaño-04                 | Tr = 2,19 min<br>(Columna A)                                                                                                                                                                                                                                                                             |

(continuación)

| Intermed.<br>Número | Estructura                                                                          | Material de partida                                                                 | Procedimiento<br>aplicado | Identificación                                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14-118              |    |    | Estaño-04                 | Tr = 2,18 min<br>(Columna A)                                                                                                               |
| 14-119              |    |    | Estaño-04                 | Tr = 2,47 min<br>(Columna A) RMN <sup>1</sup> H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>7,85 (s, 1H), 4,91 (s,<br>2H), 2,16-0,87 (m,<br>27H) |
| 14-120              |    |    | Estaño-04                 | Tr = 2,61 min<br>(Columna A)                                                                                                               |
| 14-121              |  |  | Estaño-04                 | Tr = 2,92 min<br>(Columna A)                                                                                                               |
| 14-122              |  |  | Estaño-04                 | Tr = 1,93 min<br>(Columna A)                                                                                                               |
| 14-123              |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,20 min<br>(Columna A)                                                                                                               |
| 14-124              |  |  | Estaño-01                 | Tr = 2,50 min<br>(Columna A) RMN <sup>1</sup> H<br>(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>9,07 (s, 1H), 7,87 (s,<br>1H), 1,59-0,85 (m,<br>27H) |

(continuación)

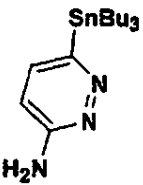
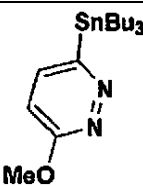
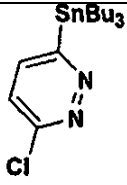
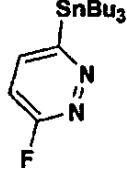
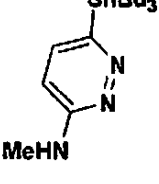
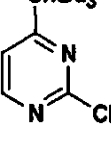
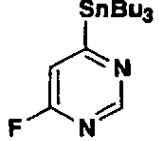
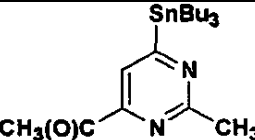
| Intermed. Número | Estructura | Material de partida | Procedimiento aplicado | Identificación                                                                                                                                                    |
|------------------|------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-125           |            |                     | Estaño-04              | Tr = 1,97 min (Columna A)                                                                                                                                         |
| 14-126           |            |                     | Estaño-04              | Tr = 1,9min (Columna A)                                                                                                                                           |
| 14-127           |            |                     | Estaño-01              | Tr = 2,70 min (Columna E) RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,11 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,94 (s, 1H), 1,62-0,89 (m, 27H) |
| 14-128           |            |                     | Estaño-06              | RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,12 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,84 (s, 1H), 1,98-0,85 (m, 27H)             |
| 14-129           |            |                     | Estaño-01              | Tr = 1,86 min (Columna A)                                                                                                                                         |
|                  |            |                     |                        |                                                                                                                                                                   |

La siguiente tabla contiene nuevos reactivos de estannano que pueden prepararse mediante la metodología que se ha descrito anteriormente y después pueden usarse para preparar compuestos de fórmula I.

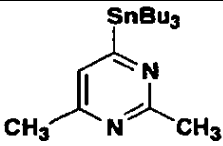
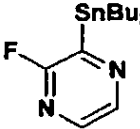
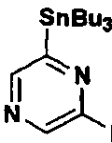
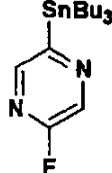
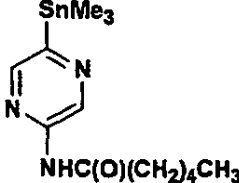
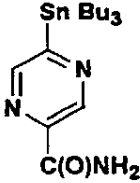
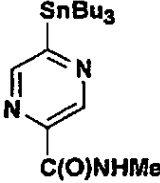
Tabla 3

| Intermedio Número | Estructura | Referencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |            | A partir de 5-yodo-2-cloro-1,3-pirimidina. Las fluoropirimidinas se obtienen por fluoración de cloropirimidinas con CsF en N-metil-2-pirrolidinona o DMF 2,5-63 h a 80-150 °C. Después, el yodo se convierte en el reactivo de litio con tBuLi e inmovilización con Bu <sub>3</sub> SnCl. Véase, Sandosham anteriormente. |

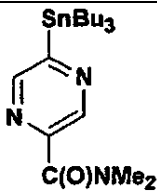
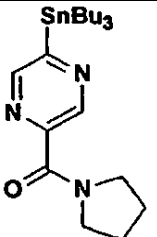
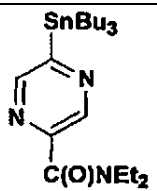
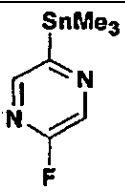
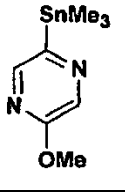
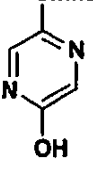
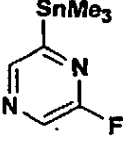
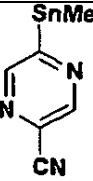
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |

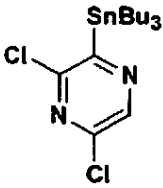
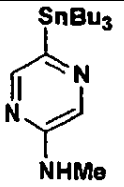
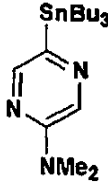
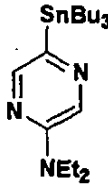
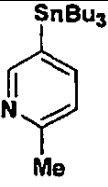
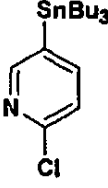
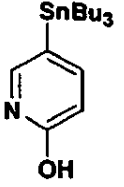
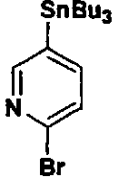
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |   |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |

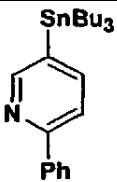
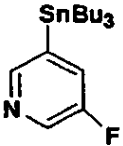
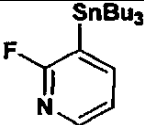
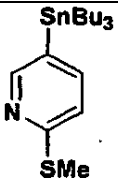
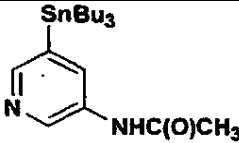
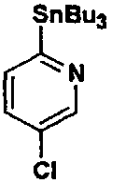
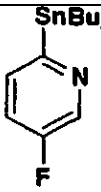
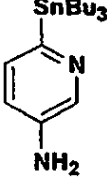
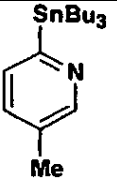
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |   |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |

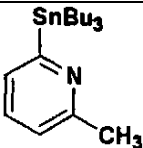
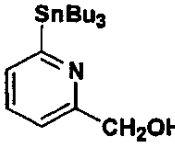
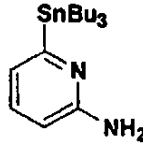
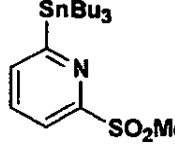
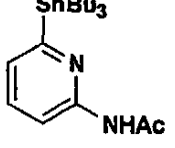
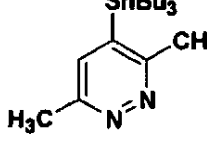
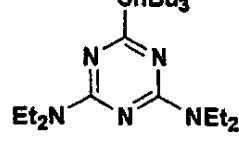
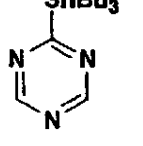
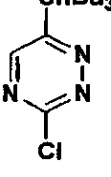
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                                                                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |    | Turck, A.; y col. Lab. J. Organomet. Chem. (1991), 412(3), 301-10. Metalación de 2,6-dicloropirazina e inactivación con Bu <sub>3</sub> SnCl |
|                   |    | Análogo a Lehn, L. M., y col. Chem. Eur. J. 2000, 6, 4133.                                                                                   |
|                   |    |                                                                                                                                              |
|                   |   |                                                                                                                                              |
|                   |  |                                                                                                                                              |
|                   |  |                                                                                                                                              |
|                   |  |                                                                                                                                              |
|                   |  |                                                                                                                                              |

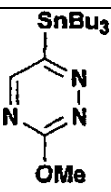
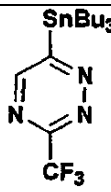
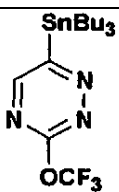
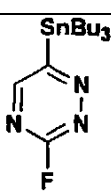
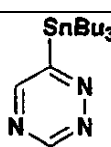
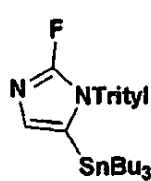
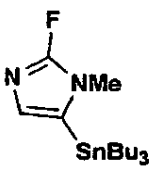
(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |   |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |

(continuación)

| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |    |            |
|                   |   |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |
|                   |  |            |

(continuación)

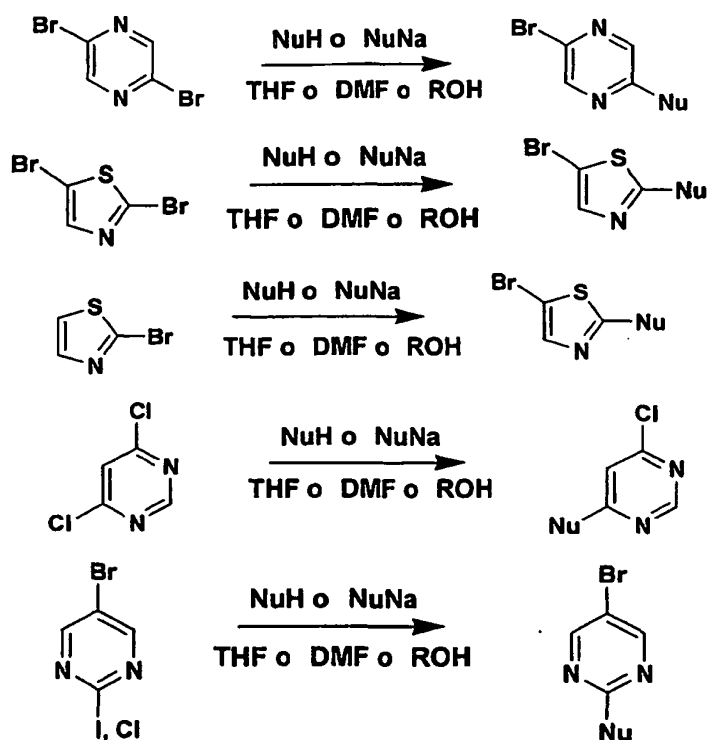
| Intermedio Número | Estructura                                                                          | Referencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                   |  | <p>Metalación de 1-tritil-4-yodo imidazol (preparado en Takahashi, Kazuyuki; Kirk, Kenneth L.; Cohen, Louis A. Lab. Chem., Natl. Inst. Arthritis Diabetes Dig. Kidney Dis., Bethesda, MD, USA. J. Labelled Compd. Radiopharm. (1986), 23(1), 1-8) usando tBuLi en THF a -78 °C e inactivación con Bu<sub>3</sub>SnCl. Destritilato con TFA o HCl ac. después de acoplamiento al núcleo de azaindol.</p>                                                                                                  |
|                   |  | <p>Metalación de 1-metil-4-yodo imidazol (preparado en Takahashi, Kazuyuki; Kirk, Kenneth L.; Cohen, Louis A. Lab. Chem., Natl. Inst. Arthritis Diabetes Dig. Kidney Dis., Bethesda, MD, USA. J. Labelled Compd. Radiopharm. (1986), 23(1), 1-8) usando tBuLi en THF a -78 °C e inactivación con Bu<sub>3</sub>SnCl. El Borai, M.; Moustafa, A. H.; Anwar, M.; Abdel Hay, F.I. El derivado de bromo se describe en Pol. J. Chem. (1981), 55(7-8), 1659-65 y puede usarse para generar el reactivo de</p> |

(continuación)

| Intermedio Número | Estructura | Referencia                                                                                                         |
|-------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |            | estaño a través de transmetalación.                                                                                |
|                   |            |                                                                                                                    |
|                   |            | 4,5 difluoromidazol preparado como en Dolensky, Bohumil; y col. k, USA. J. Fluorine Chem. (2001), 107(1), 147-148. |
|                   |            | Dolensky, Bohumil; y col. USA. J. FluorineChem. (2001), 107 (1), 147-148.                                          |
|                   |            |                                                                                                                    |

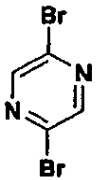
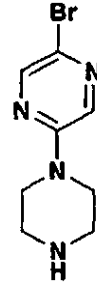
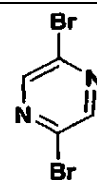
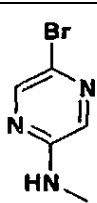
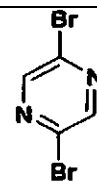
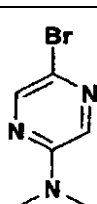
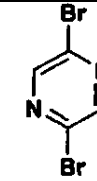
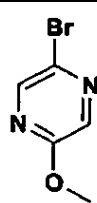
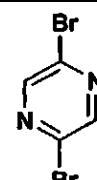
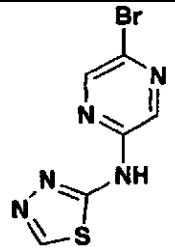
Procedimientos generales de selección, a través de las reacciones  $S_NAr$ , para la preparación de materiales de partida para agentes de estaño

- 5 a. Preparación de 2-bromo-5-sustituido-pirazina, 5-bromo-2-sustituido-tiazol, 2-sustituido-tiazol, 4-cloro-6-sustituido-pirimidina y 5-bromo-2-sustituido-pirimida

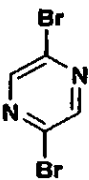
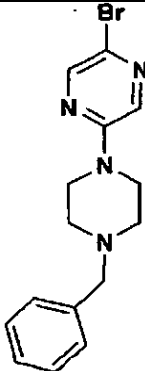
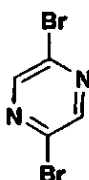
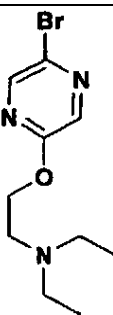
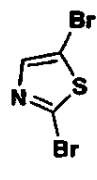
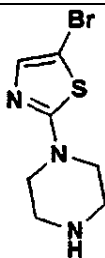
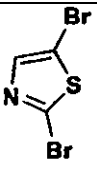
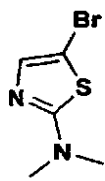
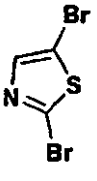
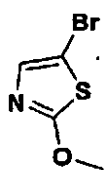


5

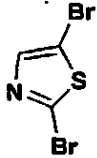
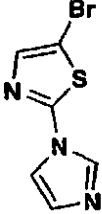
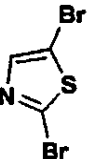
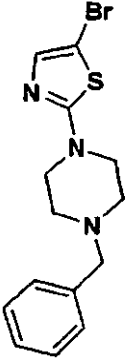
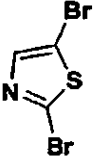
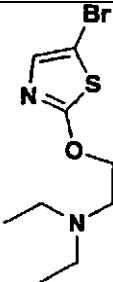
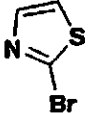
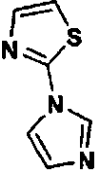
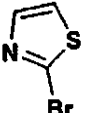
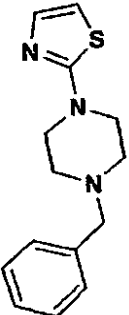
En un matraz se combinaron una pirazina, pirimidina o tiazol apropiados (1,0 equivalente) y un nucleófilo, tal como amina, alcohol o tio-derivados en una equivalencia o una cantidad en exceso en un disolvente, tal como THF, DMF o alcohol, con o sin una adición de NaH. La reacción se agitó a temperatura ambiente o con calentamiento durante uno a tres días. Después de que todos los disolventes se retiraran, el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se concentraron al vacío, dando un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

| Material de partida                                                                          | Producto                                                                            | Condición de reacción                                                       | Tr (minutes)        | EM (M+H)+ Calc. | EM (M+H)+ Observ. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------|
| <br>SM-01   |    | SM-01 (2g) Piperazina (10 g), THF (50 ml), t.a.                             | 0,5b<br>(columna G) | 243,02          | 243,03            |
| <br>SM-01  |   | SM-01 (1 g), MeNH <sub>2</sub> (2 M en THF, 100 ml), t.a.                   | 0,89<br>(columna E) | 187,93          | 187,98            |
| <br>SM-01 |  | SM-01 (1g ), Me <sub>2</sub> NH (2 M en THF, 100 ml), t.a.                  | 1,19<br>(columna E) | 201,92          | 202,00            |
| <br>SM-01 |  | SM-01 (1 g), MeONa (0,5 M en MeOH, 100 ml), t.a.                            | 1,05<br>(columna E) | 189,91          | 188,97            |
| <br>SM-01 |  | SM-01 (50 mg), NaH (17 mg), 2-amino-1,3,4-tiadiazol (25 mg), DMF 5 ml) t.a. | 1,21<br>(columna E) | 257,94          | 257,89            |

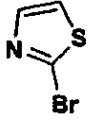
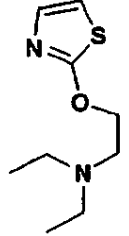
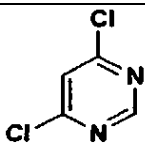
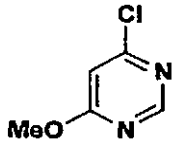
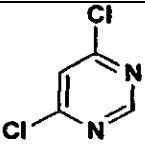
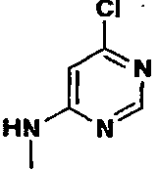
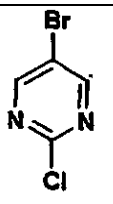
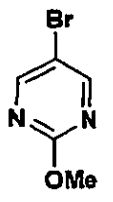
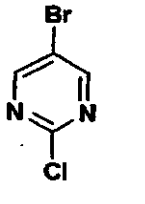
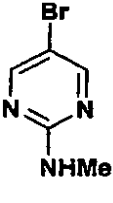
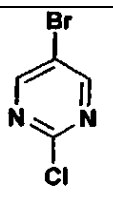
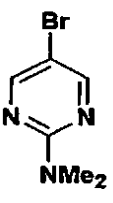
(continuación)

| Material de partida                                                                          | Producto                                                                            | Condición de reacción                                                         | Tr (minutes)     | EM (M+H)+ Calc. | EM (M+H)+ Observ. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| <br>SM-01   |    | SM-01 (50 mg), NaH (17 mg), N-bencilpiperazina (25 mg), DMF 5 ml) t.a.        | 1,04 (columna E) | 333,07          | 332,99            |
| <br>SM-01  |   | SM-01 (50 mg), NaH (17 mg), N,N-dietilamino-etanol (0,033 ml), DMF 5 ml) t.a. | 0,72 (columna E) | 214,06          | 273,97            |
| <br>SM-02 |  | SM-02 (2 g) Piperazina (10 g), THF (50 ml), t.a.                              | 0,89 (columna E) | 247,99          | 247,97            |
| <br>SM-02 |  | SM-05 (1 g), Me <sub>2</sub> NH (2 M en THF, 100 ml), t.a.                    | 0,65 (columna E) | 206,89          | 206,96            |
| <br>SM-02 |  | SM-02 (1 g), MeONa (0,5 M en MeOH, 100 ml), t.a.                              | 1,35 (columna E) | 193,93          | 193,84            |

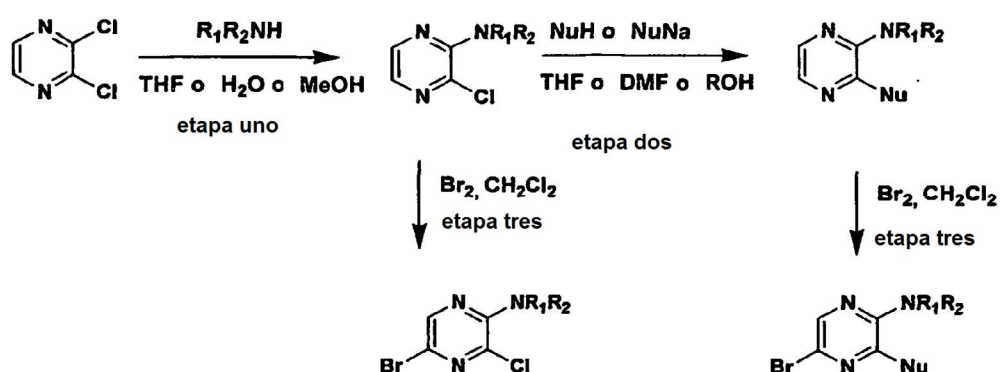
(continuación)

| Material de partida                                                                          | Producto                                                                            | Condición de reacción                                                                   | Tr (minutes)        | EM (M+H)+ Calc. | EM (M+H)+ Observ. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------|
| <br>SM-02   |    | SM-03 (50 mg), NaH (16 mg), imidazol (77 mg), DMF 5 ml) t.a.                            | 0,89<br>(columna E) | 229,94          | 229,83            |
| <br>SM-02   |   | SM-02 (50 mg), NaH (16 mg), N-bencilpiperazina (30 mg), DMF 5 ml) t.a.                  | 1,02<br>(columna E) | 338,03          | 337,98            |
| <br>SM-02 |  | SM-02 (50 mg), NaH (16 mg), N,N-dietilamino-etanol (0,033 ml), DMF 5 ml) t.a. SM-03 (50 | 0,83<br>(columna E) | 279,02          | 278,95            |
| <br>SM-03 |  | mg), NaH (25 mg), imidazol (25 mg), DMF 5 ml) t.a.                                      | 0,31<br>(columna E) | 151,91          | 152,03            |
| <br>SM-03 |  | SM-03 (50 mg), NaH (25 mg), N-bencilpiperazina (37 mg), DMF 5 ml) t.a.                  | 0,66<br>(columna E) | 260,07          | 260,12            |

(continuación)

| Material de partida                                                                          | Producto                                                                            | Condición de reacción                                                        | Tr (minutes)      | EM (M+H)+ Calc. | EM (M+H)+ Observ. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| <br>SM-03   |    | SM-03 (50 mg), NaH (25 mg), N,N-dietilamino-etanol (0,05 ml), DMF 5 ml) t.a. | 0,46 (columna E)  | 201,11          | 201,02            |
| <br>SM-04   |    | SM-04 (1g), MeONa (0,5 M en MeOH, 13,52 ml), t.a.                            | 0,86 (columna E)  | 145,02          | 144,99            |
| <br>SM-04  |   | SM-04 (1g), MeNH <sub>2</sub> (2 M en THF, 100ml), t.a.                      | 0,46 (columna E), | 144,03          | 143,96            |
| <br>SM-05 |  | SM-05 (1g), MeONa (0,5 M en MeOH, 100ml), 1 día, t.a.                        | 0,91 (columna E)  | 188,97          | 188,91            |
| <br>SM-05 |  | SM-05 (1g), MeNH <sub>2</sub> (2 M en THF, 100 ml), t.a.                     | 0,84 (columna E)  | 187,99          | 187,94            |
| <br>SM-05 |  | SM-05 (1g), Me <sub>2</sub> NH (2 M en THF, 100 ml), t.a.                    | 1,24 (columna E)  | 202,00          | 201,98            |

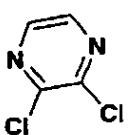
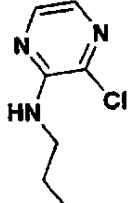
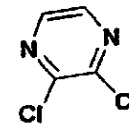
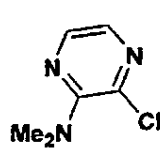
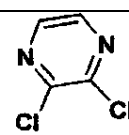
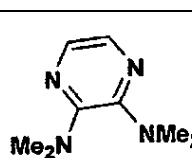
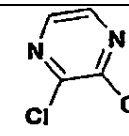
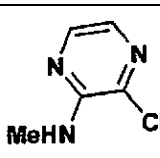
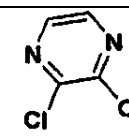
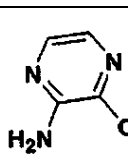
b. Preparación de 2-bromo-5,6-disustituido-pirazina



#### Etapa uno

En un matraz se combinaron una pirazina apropiada (1,0 equivalente) y un nucleófilo, tal como amina o alcóxido sódico en una cantidad en exceso en un disolvente, tal como agua o THF o sin disolvente. La reacción se agitó a temperatura ambiente o con calentamiento durante uno a tres días. Después de la retirada de todos los disolventes, un residuo se recogió y se usó en las etapas adicionales sin ninguna purificación.

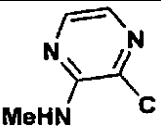
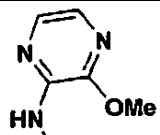
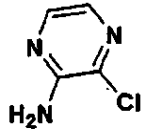
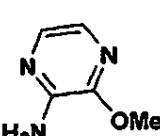
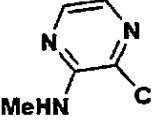
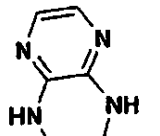
5

| Material de Partida                                                                                 | Producto                                                                            | Condición de reacción                                                                                  | Tr (minutos)     | EM (M+H)+ Calc.                 | EM (M+H)+ Obsv.                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <br><b>SM-06</b>  |   | SM-06 (100 mg), propilamina (2 ml), t.a.                                                               | 1,28 (columna C) | 172,06                          | 172,09                          |
| <br><b>SM-06</b> |  | SM-06 (100 mg), Me <sub>2</sub> NH (2 M en THF, 10 ml) o Me <sub>2</sub> NH (40% en agua, 10 ml), t.a. | 1,21 (columna C) | 158,05                          | 158,07                          |
| <br><b>SM-06</b> |  | SM-06 (100 mg), Me <sub>2</sub> NH (40% en agua, 10 ml), 100 °C                                        | 0,49 (columna C) | 167,13                          | 167,19                          |
| <br><b>SM-06</b> |  | SM-V6 (100 mg), MeNH <sub>2</sub> (2 M en THF, 10 ml), t.a.                                            | 0,72 (columna C) | 144,03                          | 144,07                          |
| <br><b>SM-06</b> |  | SM-06 (100 mg), NH <sub>4</sub> OH (10 ml), 100 °C                                                     | 0,41 (columna C) | 162,04 (M+Me OH+H) <sup>+</sup> | 162,06 (M+MeO H+H) <sup>+</sup> |

## Etapa dos

En un matraz se combinaron el derivado de pirazina en bruto obtenido en la etapa uno (1,0 equivalente) y un nucleófilo, tal como amina o alcóxido sódico en una cantidad en exceso en un disolvente, tal como agua o THF o sin disolvente. La reacción se agitó a temperatura ambiente o con calentamiento durante uno a tres días. Después de la retirada de todos los disolventes, un residuo se recogió y se usó en las etapas adicionales sin ninguna purificación.

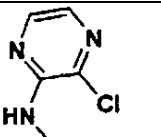
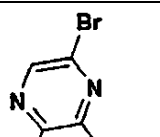
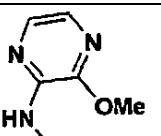
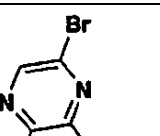
5

| Material de Partida                                                                         | Producto                                                                           | Condición de reacción                                                 | TR (minutos)        | EM (M+H)+ Calc. | EM (M+H)+ Obsv. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <br>SM-07  |   | SM-07 (2 g),<br>MeONa (12,5%<br>en peso, 100<br>ml, 100 °C            | 0,28 (columna<br>C) | 140,08          | 140,14          |
| <br>SM-08  |   | SM-08 (2 g),<br>MeONa (12,5%<br>en peso, 20<br>ml), 100 °C            | 0,28 (columna<br>C) | 158,13          | 158,09          |
| <br>SM-07 |  | SM-07 (2 g),<br>MeNH <sub>2</sub> (40%<br>en agua, 100<br>ml), 110 °C | 0,34 (columna<br>C) | 139,10          | 139,13          |

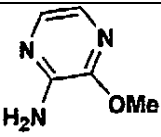
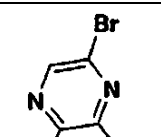
## Etapa tres

En un matraz el derivado de pirazina en bruto obtenido a partir de la etapa dos (1,0 equivalente) se disolvió en cloruro de metileno. Después, a la solución mixta se le añadió un ligero exceso de bromo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante diez horas. Después de la retirada de todos los disolventes, un residuo se recogió y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

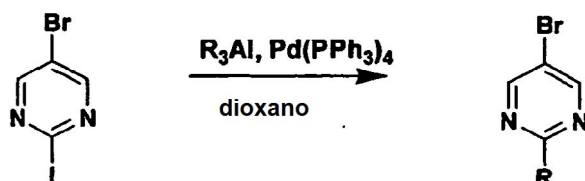
10

| Material de Partida                                                                          | Producto                                                                            | Condición de reacción                                                        | TR (minutos)        | EM (M+H)+ Calc. | EM (M+H)+ Obsv. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <br>SM-09 |  | SM-09 (5 g),<br>bromo (1,34 ml),<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (100 ml) | 1,77 (columna<br>C) | 249,97          | 250,02          |
| <br>SM-10 |  | SM-10 (2 g),<br>bromo (0,72 ml),<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (20 ml)  | 1,13 (columna<br>C) | 217,99          | 217,98          |

(continuación)

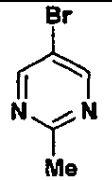
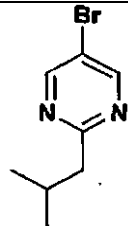
| Material de Partida                                                                               | Producto                                                                          | Condición de reacción                                                       | TR (minutos)     | EM (M+H)+ Calc. | EM (M+H)+ Obsv. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| <br><b>SM-11</b> |  | SM-11 (2 g),<br>bromo (0,72 ml),<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (20 ml) | 0,98 (columna C) | 203,98          | 203,99          |

Procedimiento general de la preparación de 2-alkil-5-bromo-pirimida:

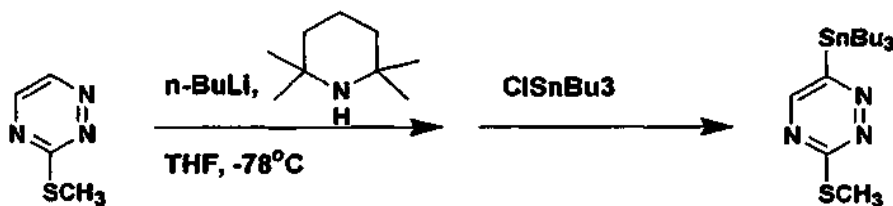


- 5 En un tubo cerrado herméticamente se combinaron 5-bromo-2-yodopirimidina (1,0 equivalente), tri-alkilaluminio (1,5 equivalente) y *tetra*is-trifenilfosfina paladio, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (1,0% en mol) en dioxano (10 ml). La reacción se calentó a 110-120 °C durante 10 h. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en agua. La solución se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se concentraron al vacío, dando un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el producto 2-alkil-5-bromopirimidina deseado.

10

| R3Al                   | Producto                                                                            | Tr (minutos)     | EM (M+H)+ Calc. | EM (M+H)+ Obsv. |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Me <sub>3</sub> Al     |  | 0,90 (columna E) | 172,94          | 172,97          |
| (1-Hu) <sub>3</sub> Al |  | 1,45 (columna E) | 215,02          | 214,99          |

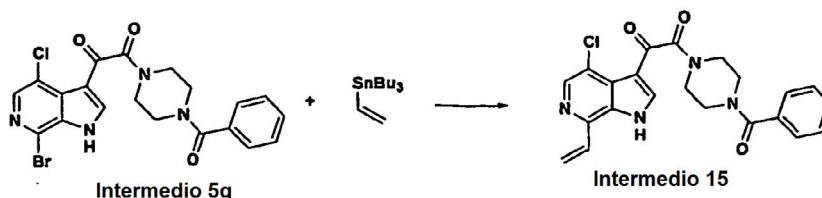
Prep. de triazina estannano para el acoplamiento de Stille para preparar los ejemplos de la reivindicación 1 (después el azufre puede eliminarse con níquel Raney, dando más triazinas desulfurizadas)



- 15 Se enfrió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,0 ml, 11,81 mmol) en 30 ml de THF a -78 °C y se trató con n-butil litio (4,7 ml), 11,81 mmol, 2,5 M en hexano). Después de agitar 30 min a 0 °C, la reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió 3-metil-1,2,4-triazina (1,0 g, 7,87 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir cloruro de tributilestano (2,1 ml, 7,87 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 h y después se

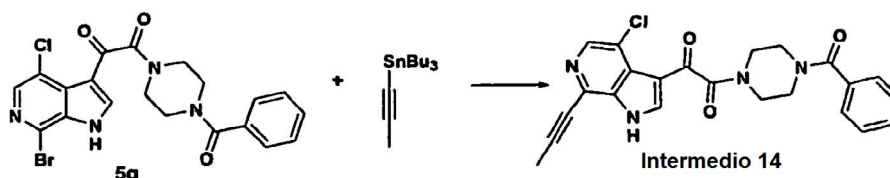
interrumpió con agua. El disolvente de THF se retiró en un evaporador rotatorio y la solución restante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía, proporcionando 96 mg de 3-metilto-6-tributilestaño-1,2,4-triazina. RMN  $^1\text{H}$  (300 Hz,  $\text{CHCl}_3$ ): 8,83 (s, 1H); 2,62 (s, 3H); 2,04 -0,79 (m, 27H). CL/EM: (EN+) M/Z (M+H) $^+$  = 418. TR = 2,29 min.

## 5 Intermedio 15



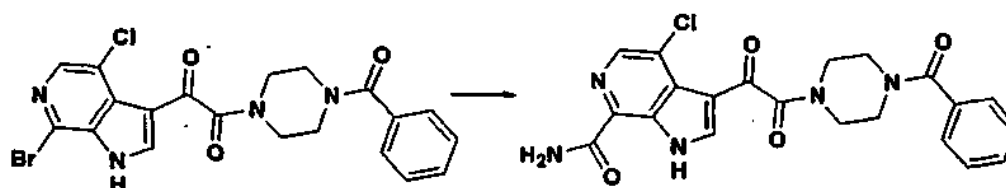
A una mezcla de 5q (50 mg, 105  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (25 mg, 21 mmol) se le añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y vinil tributilestannano (50 mg, 158  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 145 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió MeOH (4 ml) después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando la sal TFA del Intermedio 13 usando el procedimiento: % de B inicial = 30, % de B final = 75, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: YMC C18 5  $\mu\text{m}$  20 x 100 mm, Fracción de recolección: 7,92-8,58 min. RMN  $^1\text{H}$ : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,47 (s a, 5H), 7,31 (dd, J = 17,3, 11,3, 1H), 6,50 (d, J = 17,3, 1H), 5,97 (d, J = 11,3, 1H), 3,97-3,38 (m a, 8H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$  = 423, 425; T<sub>r</sub> HPLC = 1,887.

## 15 Intermedio 14



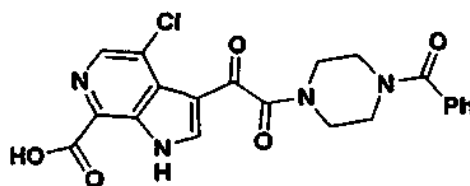
A una mezcla del intermedio 5q (30 mg, 63  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20 mg, 17  $\mu\text{mol}$ ) se le añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y 1-tributilestanil propina (40 mg, 122  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla de reacción se calentó en un tubo  $\rightarrow$  145 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió MeOH (4 ml) y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando la sal TFA del intermedio 14 (1-(4-Benzoil-pipemin-1-il)-2-(4-cloro-7-prop-1-inil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-etano-1,2-diona) usando el procedimiento: % de B inicial = 20, % de B final = 80, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: YMC C 18 5  $\mu\text{m}$  20 x 100 mm, Fracción de recolección: 8,74-9,00 min. RMN  $^1\text{H}$ : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 (s a, 5H), 3,82-3,34 (m a, 8H), 2,26 (s, 3H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$  = 435, 437; T<sub>r</sub> HPLC = 2,123.

## 25 Intermedio 15



A una solución del intermedio 5q (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió CuCN (30 mg, 0,335 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (15 ml), se filtró con gravedad, y el filtrado se evaporó al vacío, proporcionando un residuo de color parduzco. El residuo en EtOH (3 ml) a temperatura ambiente se burbujeó con gas cloruro ácido durante 10 minutos, dando una solución de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 15, % de B final = 85, Tiempo de gradiente = 15 min, Caudal = 40 ml/min, Columna: TERRA C18 5  $\mu\text{m}$  30 x 100 mm, Fracción de recolección: 10,40 -10,85 min; RMN  $^1\text{H}$ : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,35 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,42 (s a, 5H), 3,95-3,41 (m a, 8H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$  = 440, 442; T<sub>r</sub> HPLC = 1,820.

## 35 Intermedio 16



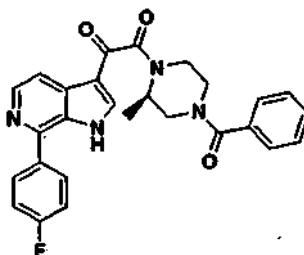
## Preparación del intermedio 16:

Una suspensión del intermedio 15 (6 mg, 13  $\mu$ mol) en una mezcla de AcOH (0,5 ml) y Ac<sub>2</sub>O (1,0 ml) a 0 °C se cargó con nitrito sódico (17 mg, 246  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de MeOH (4 ml), la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando el solvato TFA del compuesto del título usando el procedimiento: % de B inicial = 15, % de B final = 80, Tiempo de gradiente = 15 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: YMC C18 5  $\mu$ m 20 x 100 mm, Fracción de recolección: 9,48-10,03 min. RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,76 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,44 (s a, 5H), 3,97-3,47 (m a, solapamiento con pico de agua, 8H); CL/EM: (EN+) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> = 441, 443; T<sub>r</sub> HPLC = 1,530.

Ref.: Amide hydrolysis: Evans, D. A.; Carter, P. H.; Dinsmore, C. J.; Barrow, J. C.; Katz, J. L.; Kung, D. W. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 4535 y referencias citadas en ese documento.

## Preparación de Compuestos de Fórmula I

## Ejemplo 1



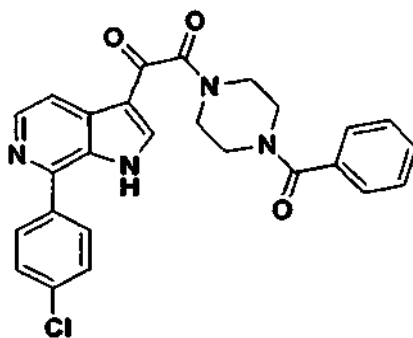
*Procedimiento típico para el acoplamiento de azaindol con un reactivo de boro aromático (Un ejemplo del procedimiento general descrito a continuación para los ejemplos 2-14):* La preparación de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(4-fluorofenil)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina es un ejemplo de la Etapa E como se ha descrito en el Esquema 15. En un tubo cerrado herméticamente se combinaron 1-(benzoyl)-3-(R)-metil-4-[(7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Intermedio 5a, (20 mg, 0,049 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico, Intermedio 14a-9, (8,2 mg, 0,059 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (5 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mg, 0,14 mmol) en 1,5 ml de DMF y 1,5 ml de agua. La reacción se calentó a 110-120 °C durante 10 h. Después de que la mezcla se enfriara a ta, se vertió en 20 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). El extracto combinado se concentró, dando un residuo que se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, dando el compuesto 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(4-fluorofenil)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (1,8 mg, 7,9%). EM *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 471,18; observado 471,08. Tiempo de retención de HPLC: 1,12 minutos (columna A).

## Ejemplos 2-14

Los ejemplos 2-14 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.

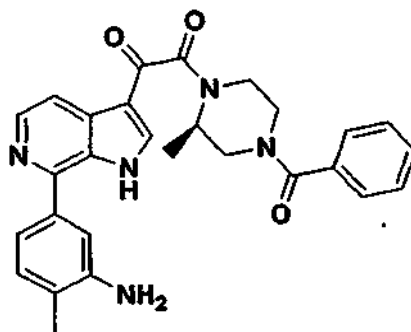
*Procedimiento típico para el acoplamiento de azaindol con un reactivo de boro aromático:* En un tubo cerrado herméticamente se combinaron un intervalo azaindol apropiadamente sustituido (0,049 mmol), un derivado de ácido borónico apropiado (0,059 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (5 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mg, 0,14 mmol) en 1,5 ml de DMF y 1,5 ml de agua. La reacción se calentó a 110-120 °C durante 10 h. Después de que la mezcla se enfriara a ta, se vertió en 20 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). El extracto combinado se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando el compuesto deseado.

## Ejemplo 2



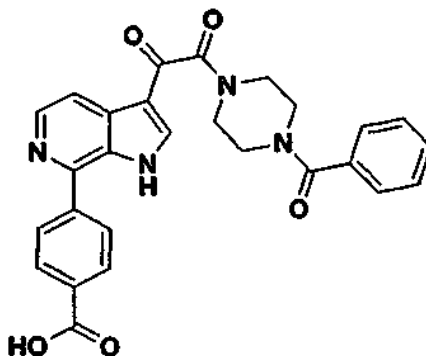
El Ejemplo 2 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y ácido 4-clorofenil borónico, Intermedio 14a-10, proporcionando 1-benzoyl-4-[(7-(4-clorofenil)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{24}FN_4O_3$ : 473,14; observado 473,13. Tiempo de retención de HPLC: 1,43 minutos (columna B).

### Ejemplo 3



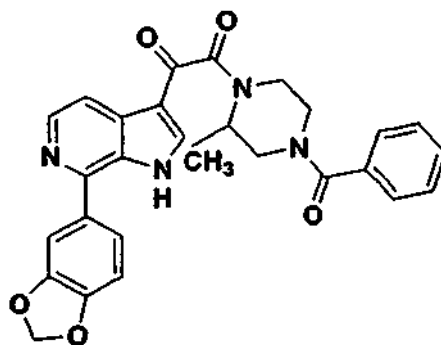
El Ejemplo 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y ácido 3-amino-4-metilfenil borónico, Intermedio 14a-11, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(3-amino-4-metil-fenil)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{24}ClN_4O_3$ : 482,22; observado 482,25. Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (columna B).

### Ejemplo 4



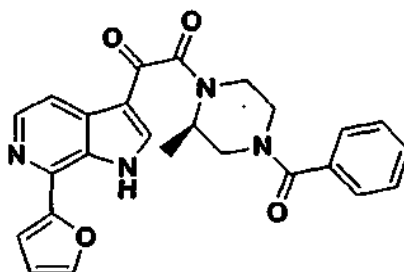
El Ejemplo 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y ácido 4-hidroxycarbonilfenil borónico, Intermedio 14a-12, proporcionando 1-benzoyl-4-[(7-(4-carboxi-fenil)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{24}ClN_4O_3$ : 483,17; observado 483,10. Tiempo de retención de HPLC: 1,00 minutos (columna A).

### Ejemplo 5



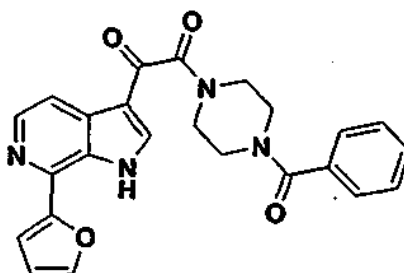
El Ejemplo 5 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente a partir de 1-benzoil-3-metil-4-[(7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina y ácido 3,4-metilenodioxifenil borónico, Intermedio 14a-13, proporcionando 1-benzoil-3-metil-4-[(7-(3,4-metilenodioxifenil)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 497,18; observado 497,03. Tiempo de retención de HPLC: 1,41 minutos (columna B).

#### Ejemplo 6



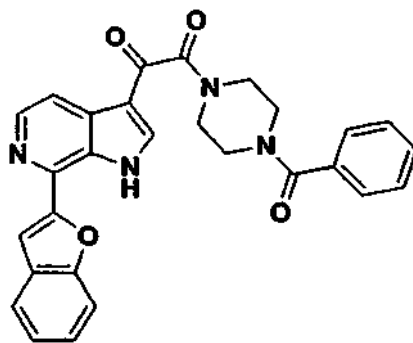
El Ejemplo 6 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y ácido furan-2-il borónico, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(furan-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 443,17; observado 443,12. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (columna A).

#### Ejemplo 7



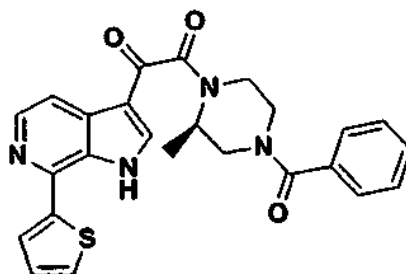
El Ejemplo 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y ácido furan-2-il borónico, proporcionando 1-benzoil-4-[(7-(furan-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 429,16; observado 428,98. Tiempo de retención de HPLC: 1,36 minutos (columna A).

#### Ejemplo 8



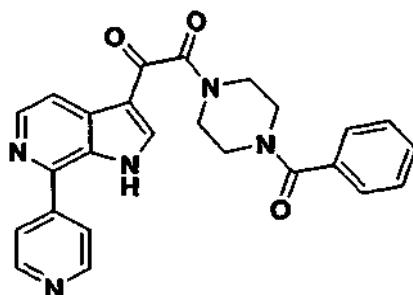
El Ejemplo 8 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y ácido benzofuran-2-il borónico, proporcionando 1-benzoyl-4-[(7-(benzofuran-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{28}H_{23}N_4O_4$ : 479,17; observado 479,09. Tiempo de retención de HPLC: 1,67 minutos (columna B).

#### Ejemplo 9



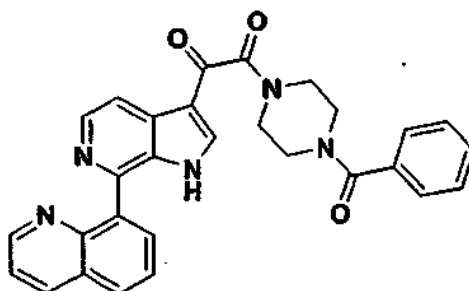
El Ejemplo 9 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y ácido tien-2-il borónico, proporcionando 1-(benzoil)-3-(R)-metil-4-[(7-(tien-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_4O_3S$ : 459,15; observado 459,10. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (columna A).

#### Ejemplo 10



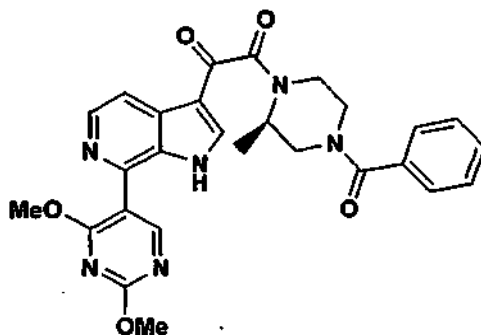
El Ejemplo 10 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y ácido piridin-4-il borónico, proporcionando 1-(benzoil)-4-[(7-(piridin-4-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{22}N_5O_3$ : 440,17; observado 440,10. Tiempo de retención de HPLC: 0,97 minutos (columna A).

#### Ejemplo 11



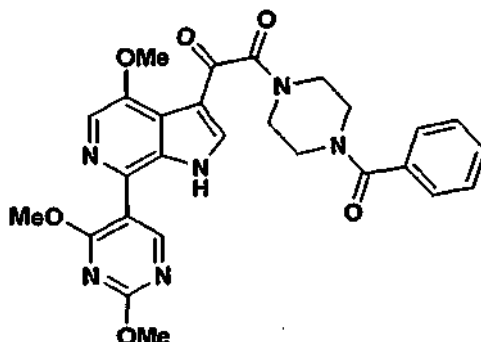
El Ejemplo 11 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y ácido quinolin-8-il borónico, Intermedio 14a-14, proporcionando 1-benzoil-4-[(7-(quinolin-8-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{22}N_5O_3$ : 490,19; observado 490,09. Tiempo de retención de HPLC: 1,34 minutos (columna B).

## 5 Ejemplo 12



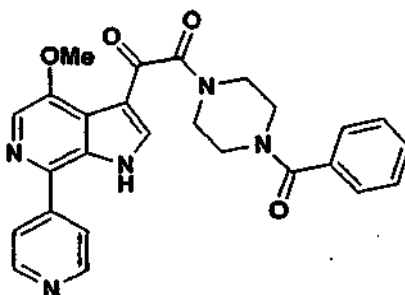
El Ejemplo 12 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-il borónico, Intermedio 14a-4, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{27}N_6O_5$ : 515,20; observado 515,28. Tiempo de retención de HPLC: 1,17 minutos (columna B).

## 10 Ejemplo 13



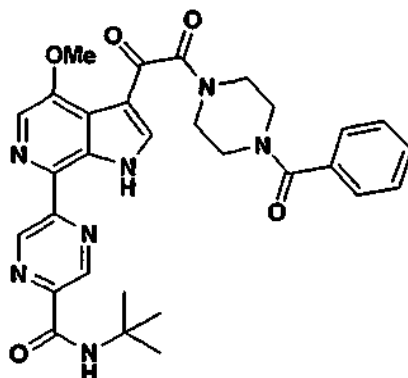
El Ejemplo 13 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-il borónico, Intermedio 14a-4, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (s, 5H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,64-3,34 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{29}H_{35}N_6O_6$ : 531,20; observado 531,26. Tiempo de retención de HPLC: 1,09 minutos (columna A).

## 15 Ejemplo 14



El Ejemplo 14 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y ácido piridin-4-il borónico, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(piridin-4-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{24}N_5O_4$ : 470,18; observado 470,32. Tiempo de retención de HPLC: 1,02 minutos (columna A).

## 20 Ejemplo 15



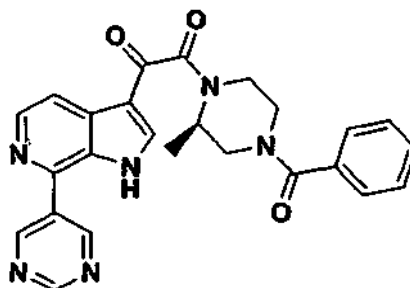
Procedimiento típico para el acoplamiento de azaindol con un reactivo de estaño aromático (Un ejemplo del procedimiento general que se describe a continuación para los ejemplos 16-53): La preparación de Ejemplo 15, 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina es un ejemplo de la Etapa E como se ha descrito en el Esquema 15. En un tubo cerrado herméticamente se combinaron 1-benzoil-4-[(7-cloro-4-metoxi-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, Intermedio 5b, (20 mg), 2-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)-5-tributilestanil-pirazina (1,2 equivalentes, 27 mg) y  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (1 mg) en 1,5 ml de dioxano. La reacción se calentó a 110-120 °C durante 10 h. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en 5 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). El extracto combinado se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, dando el compuesto 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (1 mg); EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5$ : 570,25; observado 570,43. Tiempo de retención de HPLC: 1,83 minutos (columna B).

#### Ejemplos 16-54

Los ejemplos 16-54 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general mediante un procedimiento análogo al procedimiento que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 15.

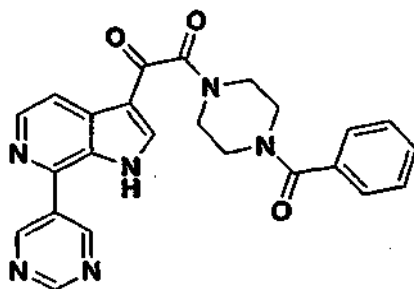
Procedimiento típico para el acoplamiento de azaindol con un reactivo de estaño aromático: En un tubo cerrado herméticamente se combinaron un azaindol apropiado (0,049 mmol), un estannano apropiado (0,059 mmol) y  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (1 mg) en 1,5 ml de dioxano. La reacción se calentó a 110-120 °C durante 10 h. Después de que la mezcla se enfriara a ta, se vertió en 5 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). El extracto combinado se concentró, dando un residuo que se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando el compuesto deseado.

#### Ejemplo 16



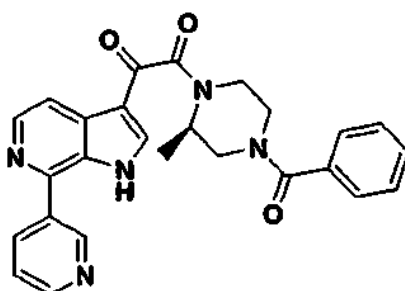
El Ejemplo 16 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y pirimidin-5-il tributilestaño, Intermedio 14-9, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$ : 455,18; observado 455,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,33 minutos (columna B).

#### Ejemplo 17



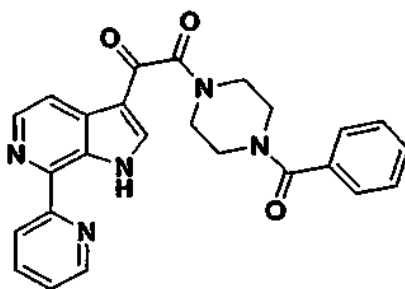
El Ejemplo 17 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y pirimidin-5-il tributilestaño, Intermedio 14-9, proporcionando 1-benzoyl-4-[(7-(pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_3$ : 441,17; observado 441,07. Tiempo de retención de HPLC: 1,30 minutos (columna B).

#### Ejemplo 18



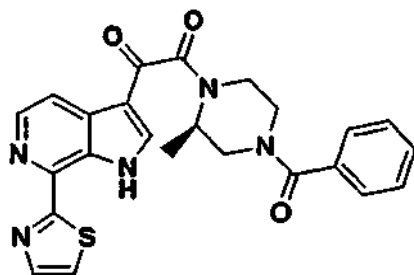
El Ejemplo 18 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y piridin-3-il tributilestaño, Intermedio 14a-2, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(piridin-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{24}N_5O_3$ : 454,19; observado 454,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (columna A).

#### Ejemplo 19



El Ejemplo 19 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y piridin-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-19, proporcionando 1-benzoyl-4-[(7-(piridin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{22}N_5O_3$ : 440,17; observado 440,07. Tiempo de retención de HPLC: 1,40 minutos (columna B).

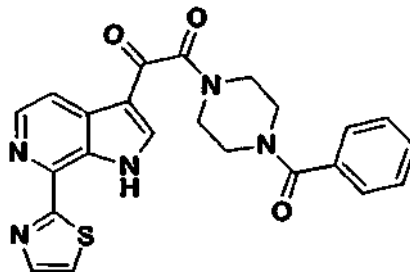
#### Ejemplo 20



El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y tiazol-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-21, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(tiazol-2-il)-6-

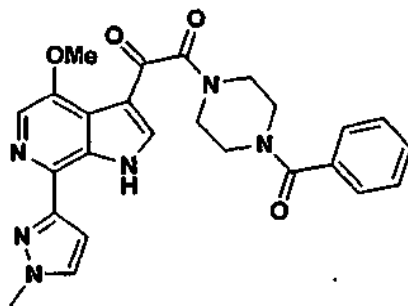
azaindol-3-il) oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{22}N_5O_3S$ : 460,14; observado 460,15. Tiempo de retención de HPLC: 1,48 minutos (columna B).

#### Ejemplo 21



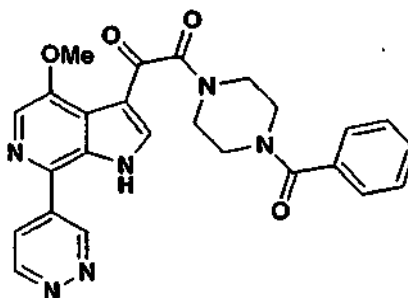
- 5 El Ejemplo 21 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y tiazol-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-21, proporcionando 1-benzoyl-4-[(7-(tiazol-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{23}H_{20}N_5O_3S$ : 446,13; observado 446,03. Tiempo de retención de HPLC: 1,44 minutos (columna B).

#### Ejemplo 22



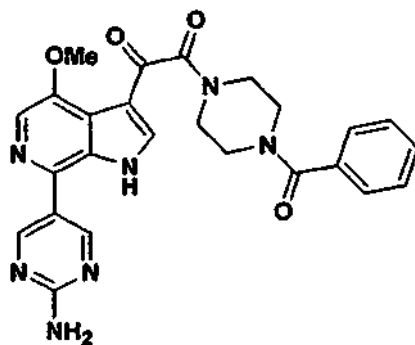
- 10 El Ejemplo 22 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y 1-metilpirazol-3-il tributilestaño, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(1-metil-pirazol-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{25}N_6O_4$ : 473,19; observado 473,28. Tiempo de retención de HPLC: 1,18 minutos (columna B).

#### 15 Ejemplo 23



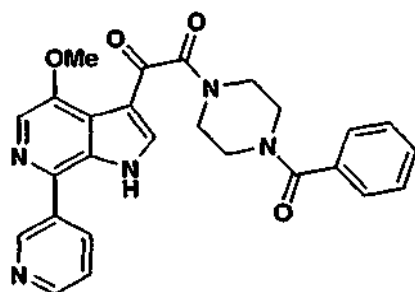
- 20 El Ejemplo 23 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y el Intermedio 14-9, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(piridazin-4-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4$ : 471,18; observado 471,26. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (columna B).

#### Ejemplo 24



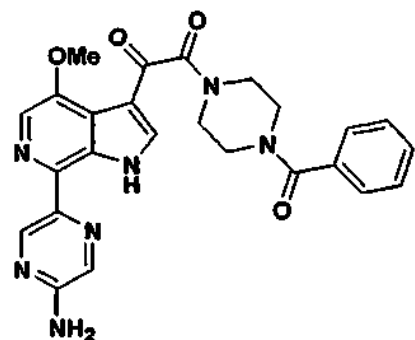
El Ejemplo 24 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y 2-aminopirimidin-5-iltributilestaño, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-amino-pirimidin-5-il))-6-azaindol-3-il]-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{23}H_{24}N_7O_4$ : 486,19; observado 486,24. Tiempo de retención de HPLC: 1,19 minutos (columna A).

#### Ejemplo 25



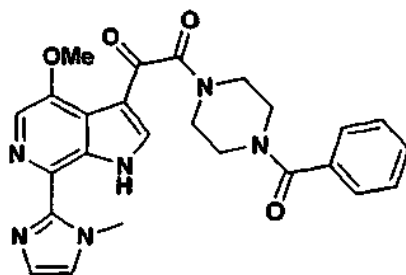
El Ejemplo 25 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y piridin-3-il tributilestaño, Intermedio 14a-2, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(piridin-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{24}N_5O_4$ : 470,18; observado 470,19. Tiempo de retención de HPLC: 1,04 minutos (columna A).

#### Ejemplo 26



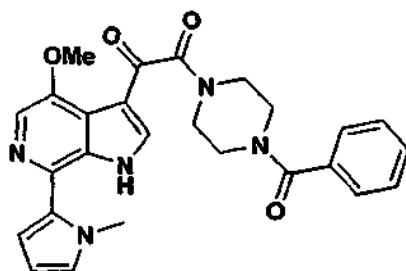
El Ejemplo 26 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y 2-aminopirazin-5-il trimetilestaño, Intermedio 14-28, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-amino-pirazin-5-il))-6-azaindol-3-il]-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{24}N_7O_4$ : 486,19; observado 470,19. Tiempo de retención de HPLC: 1,13 minutos (columna B).

#### Ejemplo 27



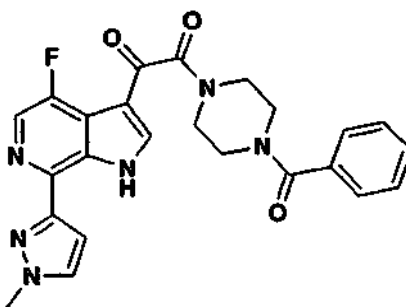
El Ejemplo 27 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y 1-metilimidazol-2-il trimetilestaño, Intermedio 14-5, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(1-metilimidazol-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{25}N_6O_4$ : 473,18; observado 473,27. Tiempo de retención de HPLC: 1,07 minutos (columna B).

#### Ejemplo 28



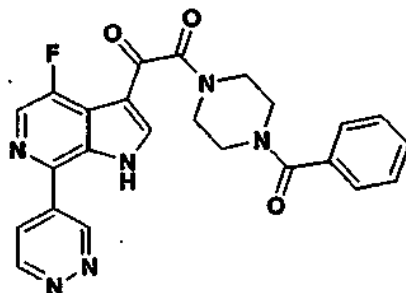
El Ejemplo 28 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y 1-metilpirrol-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-15, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(1-metilpirrol-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{26}N_5O_4$ : 472,20; observado 470,26. Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (columna A).

#### Ejemplo 29



El Ejemplo 29 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5i y 1-metilpirazol-3-il tributilestaño, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-fluoro-7-(1-metilpirazol-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{22}FN_6O_3$ : 461,17; observado 461,24. Tiempo de retención de HPLC: 1,36 minutos (columna A).

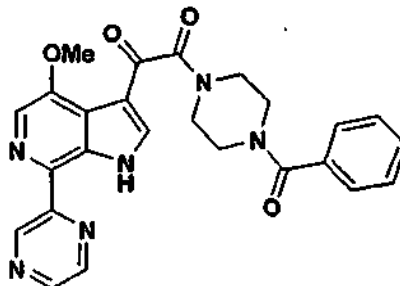
#### Ejemplo 30



El Ejemplo 30 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5i y piridazin-4-il tributilestaño, Intermedio 14-8, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-fluoro-7-(piridazin-4-il)-6-

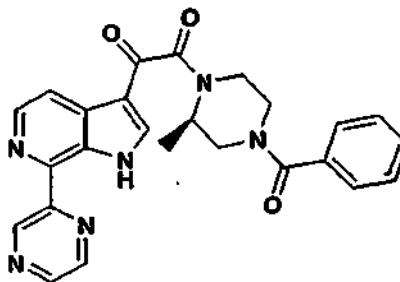
azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,72 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,47 (s, 5H), 3,84-3,38 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}_3$ : 459,16; observado 459,25. Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (columna A).

#### Ejemplo 32



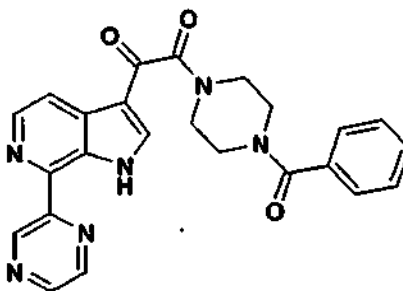
El Ejemplo 32 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y pirazin-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-1, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(pirazin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$ : 471,18; observado 471,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (columna A).

#### Ejemplo 33



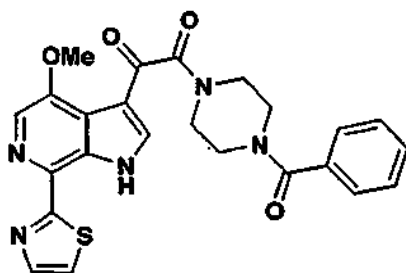
El Ejemplo 33 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y pirazin-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-1, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(pirazin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$ : 455,18; observado 455,26. Tiempo de retención de HPLC: 1,46 minutos (columna A).

#### Ejemplo 34



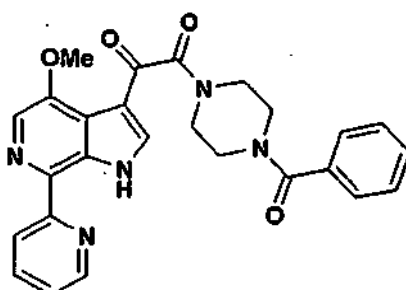
El Ejemplo 34 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5g y pirazin-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-1, proporcionando 1-benzoyl-4-[(7-(pirazin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$ : 441,17; observado 441,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna A).

#### Ejemplo 35



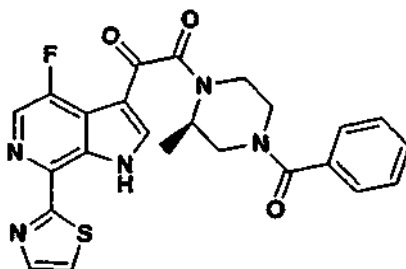
El Ejemplo 35 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y tiazol-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-21, proporcionando 1-(benzoil)-4-[(4-metoxi-7-(tiazol-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{22}N_5O_3S$ : 476,14; observado 476,20. Tiempo de retención de HPLC: 1,25 minutos (columna B).

#### Ejemplo 36



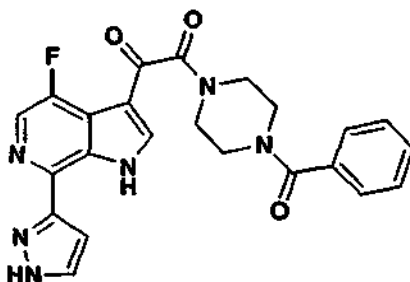
El Ejemplo 36 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y piridin-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-19, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(piridin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{24}N_5O_4$ : 470,18; observado 470,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,04 minutos (columna A).

#### Ejemplo 37



El Ejemplo 37 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5j y tiazol-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-21, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(4-fluoro-7-(tiazol-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{21}FN_5O_3S$ : 478,13; observado 478,13. Tiempo de retención de HPLC: 1,34 minutos (columna A).

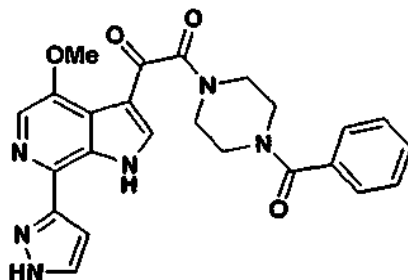
#### Ejemplo 38



El Ejemplo 38 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5i y pirazol-3-il tributilestaño, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-fluoro-7-(pirazol-3 il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{23}H_{20}FN_6O_3$ : 447,16; observado 447,15. Tiempo de retención de

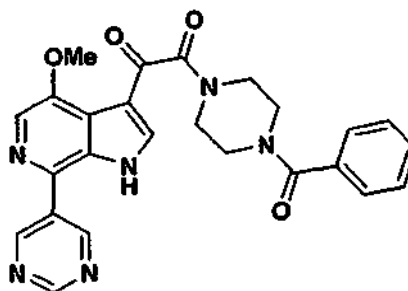
HPLC: 1,26 minutos (columna A).

#### Ejemplo 39



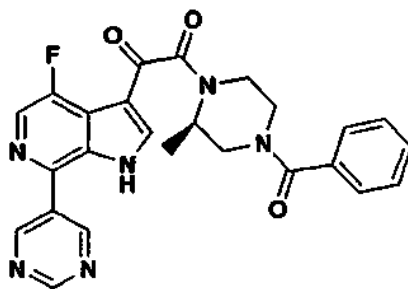
- 5 El Ejemplo 39 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y pirazol-3-il tributilestaño, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(pirazol-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{23}N_6O_4$ : 459,18; observado 459,21. Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (columna A).

#### Ejemplo 40



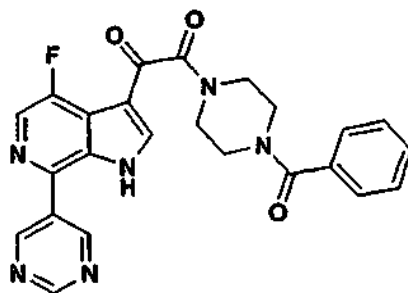
- 10 El Ejemplo 40 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y pirimidin-5-il tributilestaño, Intermedio 14-9, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4$ : 471,18; observado 471,20. Tiempo de retención de HPLC: 1,61 minutos (columna A).

#### Ejemplo 41



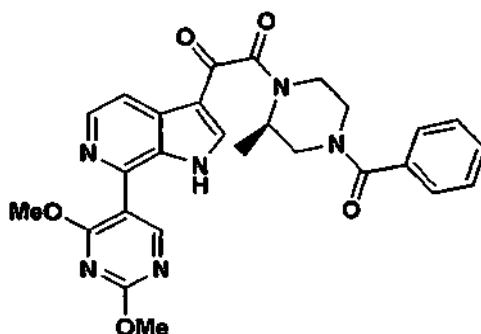
- 15 El Ejemplo 41 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5j y pirimidin-5-il tributilestaño, Intermedio 14-9, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(4-fluoro-7-(pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; H RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,26 (m, 3H), 8,39 (m, 2H), 7,56 (m, 5H), 4,72-3,12 (m, 7H), 1,40-0,91 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{22}FN_6O_3$ : 473,17; observado 473,17.
- 20 Tiempo de retención de HPLC: 1,34 minutos (columna A).

#### Ejemplo 42



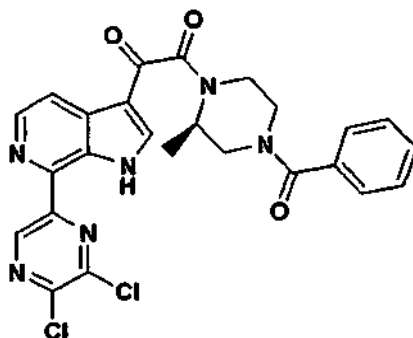
El Ejemplo 42 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5i y pirimidin-5-il tributilestaño, Intermedio 14-9, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-fluoro-7-(pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{20}FN_6O_3$ : 459,16; observado 459,14. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna A).

#### Ejemplo 43



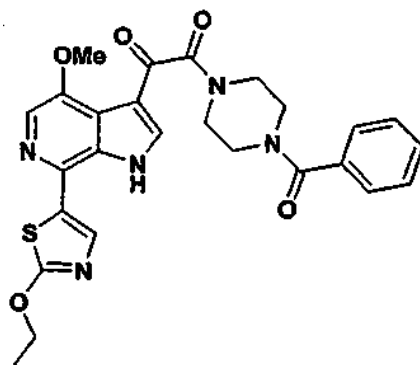
Ejemplo 43, (R)-1-(benzoyl)-3-metil-4-[(7-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{27}N_6O_5$ : 515,20; observado 515,28. Tiempo de retención de HPLC: 1,17 minutos (columna B).

#### ejemplo 44



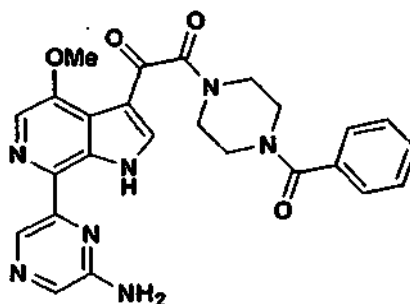
El Ejemplo 44 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5a y 2,3-dicloropirazin-5-il tributilestaño, Intermedio 14-66, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(2,3-dicloro-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+Na)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{20}Cl_2NaN_6O_3$ : 545,09; observado 545,29, tiempo de retención de HPLC: 1,87 minutos (columna B).

#### ejemplo 45



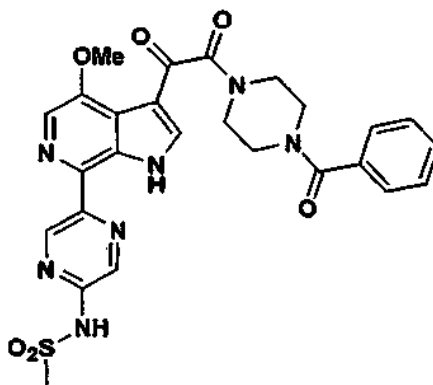
El Ejemplo 45 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y 2-etoxitiazol-5-il tributilestaño, Intermedio 14-71, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-etoxi-  
5 tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{26}N_5O_5S$ : 520,17; observado 520,24. Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (columna A).

#### ejemplo 46



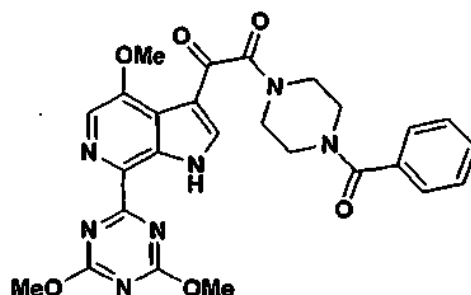
El Ejemplo 46 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y el 2-amino-pirazin-6-il estannano, Intermedio 14-68, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-  
10 amino-pirazin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{24}N_7O_4$ : 486,19; observado 486,31. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna B).

#### ejemplo 47



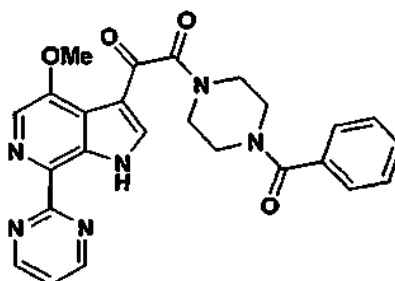
El Ejemplo 47 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y 2-metilsulfonilamino-5-(tri-n-butilestannil)pirazina, Intermedio 14-69, proporcionando 1-benzoil-4-[(7-  
15 (2-metilsulfonilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{26}N_7O_6S$ : 564,17; observado 564,21. Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (columna A).

#### ejemplo 48



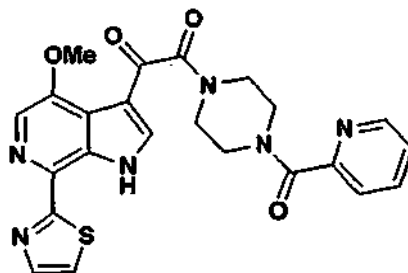
El Ejemplo 48 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y 2,4-dimetoxi-1,3,5-triazin-6-il tributilestaño, Intermedio 14-70, proporcionando 1-benzoil-4-[(7-(2,4-dimetoxi-1,3,5-triazin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{26}N_7O_6$ : 532,19; observado 532,12. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna A).

#### ejemplo 49



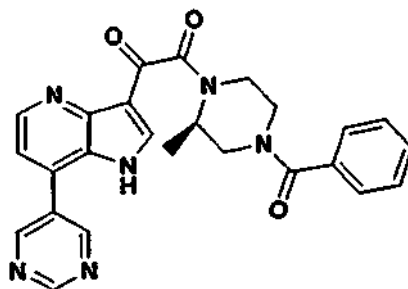
El Ejemplo 49 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5b y pirimidin-2-il tributilestaño, Intermedio 14-67, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(pirimidin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4$ : 471,18; observado 471,29. Tiempo de retención de HPLC: 1,21 minutos (columna A).

#### ejemplo 50



El Ejemplo 50 se preparó a partir de 1-(piridin-2-il)-4-[(4-metoxi-7-cloro-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina y tiazol-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-21, de acuerdo con el procedimiento general anterior, proporcionando 1-(piridin-2-il)-4-[(4-metoxi-7-(tiazol-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{25}N_6O_4S$ : 477,13; observado 477,22. Tiempo de retención de HPLC: 0,98 minutos (columna A).

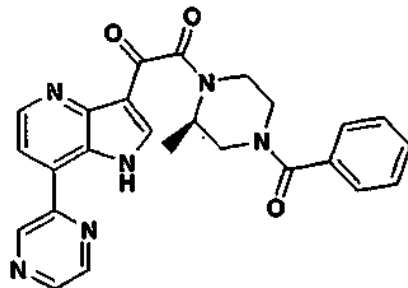
#### ejemplo 51



El Ejemplo 51 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5d y pirimidin-5-il tributilestaño, Intermedio 14-9, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(pirimidin-5-

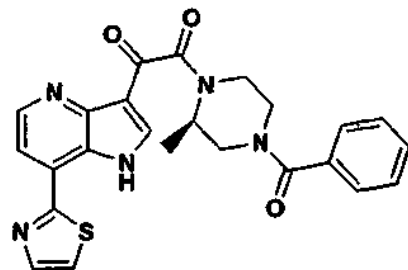
il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_3$ : 455,18; observado 455,16. Tiempo de retención de HPLC: 0,98 minutos (columna A).

#### ejemplo 52



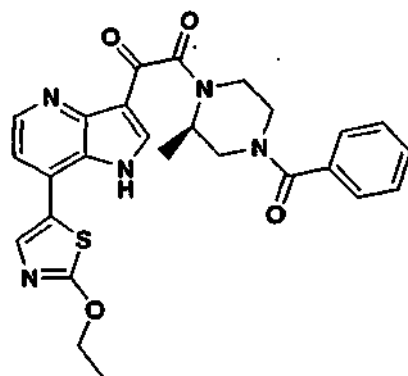
- 5 El Ejemplo 52 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5d y pirimidin-2-il tributilestaño, Intermedio 14a-1, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(pirazin-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_3$ : 455,18; observado 455,16. Tiempo de retención de hplc: 1,09 minutos (columna a).

#### Ejemplo 53



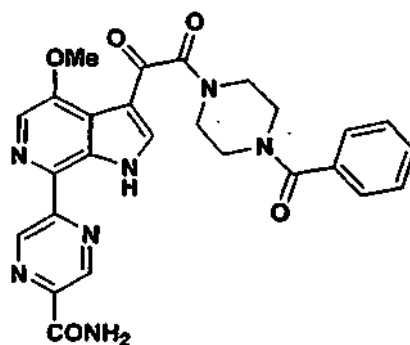
- 10 El Ejemplo 53 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5d y tiazol-2-iltributilestaño, Intermedio 14a-21, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(tiazol-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{22}N_5O_3S$ : 460,14; observado 460,26. Tiempo de retención de HPLC: 1,02 minutos (columna A).

#### 15 Ejemplo 54



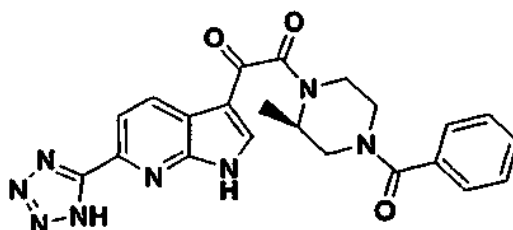
- 20 El Ejemplo 54 se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente partiendo del Intermedio 5d y 2-etoxitiazol-5-il tributilestaño, Intermedio 14-71, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(2-etoxitiazol-5-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{26}N_4O_4S$ : 504,17; observado 504,18. Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (columna A).

#### Ejemplo 55



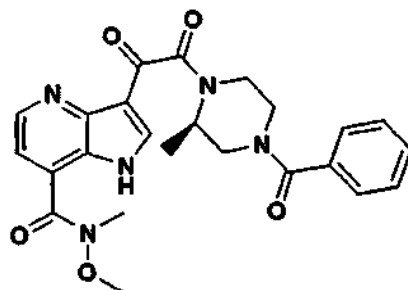
El compuesto del Ejemplo 15, 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (20 mg) se disolvió en 1 gota de ácido sulfúrico concentrado. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con 2 ml de metanol. La solución resultante se inyectó en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu y la purificación por HPLC proporcionó el compuesto del Ejemplo 55, 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-amino-carbonil-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (1 mg); EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{24}N_7O_5$ : 514,78; observado 514,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,44 minutos (columna B).

#### Ejemplo 56



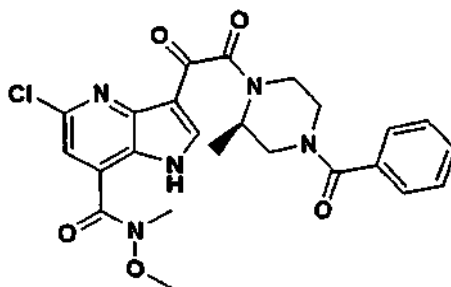
Se añadió un exceso de  $NH_4Cl$  (27 mg) en una solución de 1-(benzoyl)-3-(R)-metil-4-[(6-ciano-7-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (20 mg) y  $NaN_3$  (16 mg) en DMF. La reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, dando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(6-(tetrazol-1-il)-7-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (6,3 mg). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{22}H_{21}N_8O_3$ : 445,17; Observado 3445,16. Tiempo de retención de HPLC: 1,42 minutos (columna B); Columna B: PHX-LUNA C18 4,6 x 30 mm.

#### Ejemplo 57



Preparación de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(metoximetilamino)carbonil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina: Una mezcla del Intermedio 13 (267 mg), cloruro ácido de N,O-dimetilhidroxilamina (248 mg), tetrabromuro de carbono (844 mg), piridina (202 mg) y trifenilfosfina (668 mg) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después retirar el disolvente al vacío, el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 1-(benzoyl)-3-(R)-metil-4-[(7-(metoximetilamino)carbonil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (56 mg); EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{26}N_5O_5$ : 464,19; observado 464,25. Tiempo de retención de HPLC: 1,02 minutos (columna A).

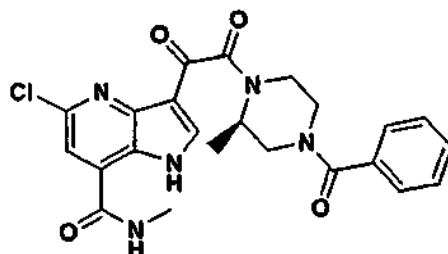
#### Ejemplo 58



El Ejemplo 58 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento usado en la preparación del Ejemplo 57 con la excepción del uso del Intermedio 11 como material de partida en lugar del Intermedio 13. El procedimiento proporcionó 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-(7-(metoximetilamino)carbonyl)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{25}ClNO_5$ : 498,15; observado 498,12. Tiempo de retención de HPLC: 1,39 minutos (columna A).

Procedimiento general A para preparar CO-NR1R2 a partir de COOH

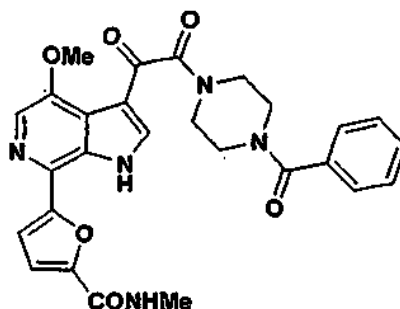
#### Ejemplo 59



- Preparación de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(metilamino)carbonyl)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina: Una mezcla del Intermedio 11 (25 mg), metilamina (2M en THF, 0,08 ml), EDC (26 mg), HOBT (11,2 mg) y diisopropiletilamina (43 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(metilamino)carbonyl)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (13,6 mg); EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{23}H_{23}ClN_5O_4$ : 468,14; observado 468,03. Tiempo de retención de HPLC: 1,33 minutos (columna A).

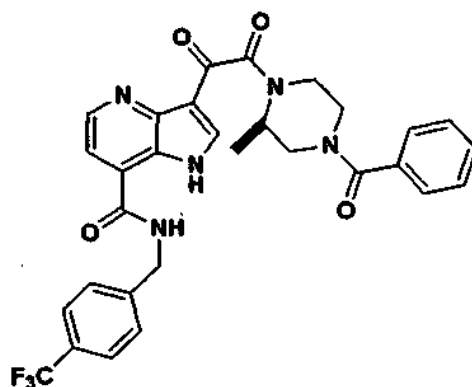
El procedimiento general A se aplicó para preparar los ejemplos 94 y 135:

#### Ejemplo 94



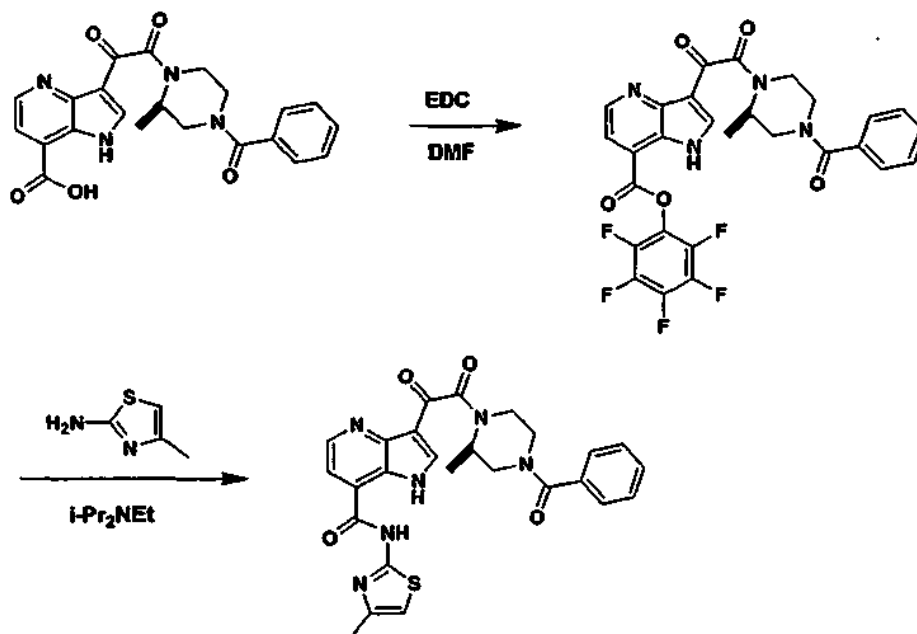
- Ejemplo 94, 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-metilaminocarbonyl-furan-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,48-7,26 (m, 7H), 4,08 (s, 3H), 3,83-3,44 (m, 8H), 2,96 (s, 3H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{29}H_{26}N_5O_6$ : 516,19; observado 516,14. Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (columna A).

#### Ejemplo 135



Ejemplo 135, (R)-1-benzoyl-3-metil-4-[(7-(4-trifluorometilbencilamino)carbonyl-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(N_4+H)^+$  Calc. para  $C_{30}H_{27}F_3N_5O_4$ : 578,20; observado 578,39. Tiempo de retención de HPLC: 1,47 minutos (columna G).

5 Procedimiento general B para preparar CO-NR1R2 a partir de COOH



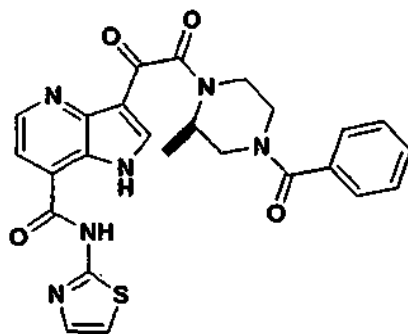
Preparación del Ejemplo 136, (R)-1-benzoyl-3-metil-4-[(7-(4-metiltiazol-2-il)aminocarbonyl-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina:

10 A una solución de (R)-1-benzoyl-3-metil-4-[(7-hidroxicarbonyl-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (146 mg) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió pentafluorofenilo (70,3 mg) seguido de EDC (73,23 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El producto en bruto se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua, HCl 0,1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El pentafluorofenil éster se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 A una solución agitada de 4-metil-2-amino-tiazol (39,6 mg) y base de Hunig (49,4 mg) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de pentafluorofenil éster (1/3 del producto obtenido en la etapa anterior que se ha descrito anteriormente) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto en bruto se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con  $Na_2CO_3$  (sat.) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizada Shimadzu, dando (R)-1-benzoyl-3-metil-4-[(7-(4-metiltiazol-2-il)aminocarbonyl-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (3,6 mg). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{25}N_5O_4S$ : 517,17; observado 517,41. Tiempo de retención de HPLC: 1,25 minutos (columna A).

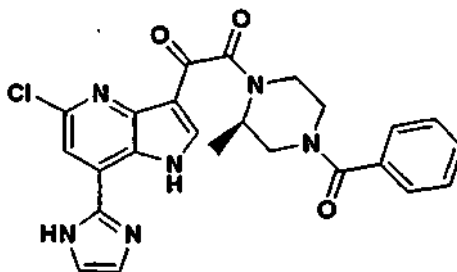
Este procedimiento general B se aplicó para preparar el ejemplo 137:

**Ejemplo 137**



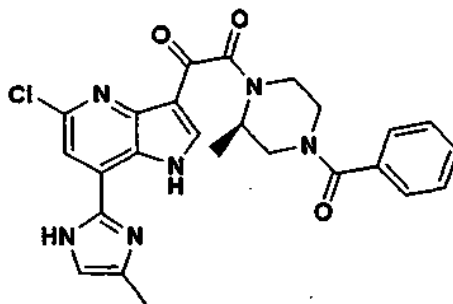
Ejemplo 137, (R)-1-benzoyl-3-metil-4-[(7-(tiazol-2-il)aminocarbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4S$ : 503,15; observado 503,29. Tiempo de retención de HPLC: 1,33 minutos (columna A).

## 5 Ejemplo 60



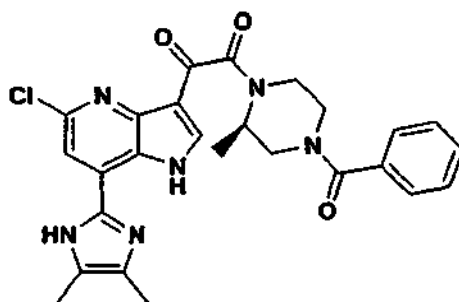
Preparación de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(imidazol-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina: Una mezcla del Intermedio 10 (34 mg), glioxal (40% en agua, 0,2 ml) y acetato de amoniaco (139 mg) en metanol se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(imidazol-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (1,8 mg); EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{22}ClN_6O_3$ : 477,14; observado 477,13. Tiempo de retención de HPLC: 1,17 minutos (columna A).

## Ejemplo 61



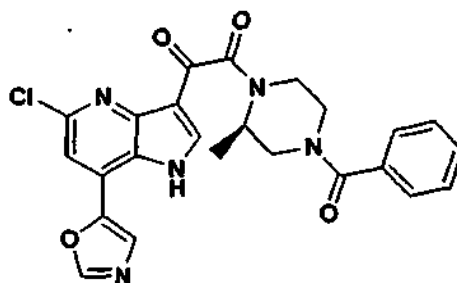
El Ejemplo 61 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 60 con la excepción de que se usó metilglioxal como material de partida en lugar de glioxal, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(4-metilimidazol-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{24}ClN_6O_3$ : 491,16; observado 491,13. Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (columna A).

## Ejemplo 62



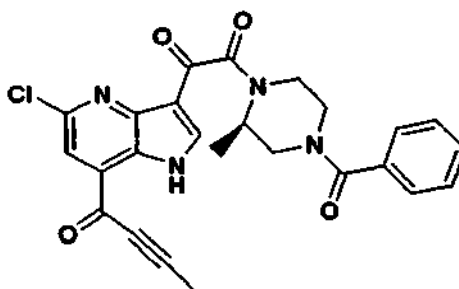
El Ejemplo 62 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 60 con la excepción de que se usó dimetilglioxal como material de partida en lugar de glioxal, proporcionando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(4,5-dimetil-imidazol-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina; EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{26}ClN_6O_3$ : 505,18; observado 505,10. Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (columna A).

#### Ejemplo 63



Preparación de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(oxazol-5-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina: Una mezcla del Intermedio 10 (27,6 mg), isocianuro de tosilmetilo (12,3 mg) y  $K_2CO_3$  (8,7 mg) en MeOH se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando 1-(benzoyl)-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(oxazol-5-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (17,7 mg); EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{21}ClN_5O_4$ : 478,13; observado 478,03. Tiempo de retención de HPLC: 1,48 minutos (columna A).

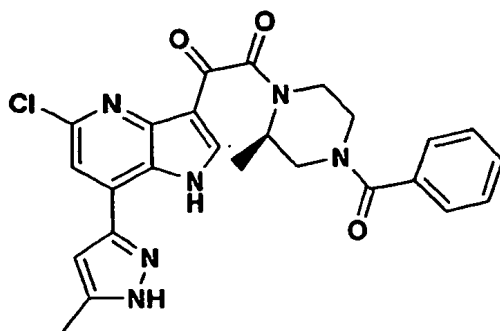
#### Ejemplo 64



**I-64**

Etapa 1: Preparación de I-64, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(2-propinil)carbonil-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina: SE añadió propinil litio (21 mg) a una solución del Ejemplo 52 (41 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a  $-78^\circ C$ . La reacción se interrumpió con metanol a  $-25^\circ C$  en 2 horas. Después retirar los disolventes al vacío, el residuo se llevó a reacciones adicionales sin ninguna purificación. I-64, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(2-propinil)carbonil-4-aza-indol-3-il)-oxoacetil]piperazina EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{22}ClN_4O_4$ : 477,13; observado 477,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,46 minutos (columna A).

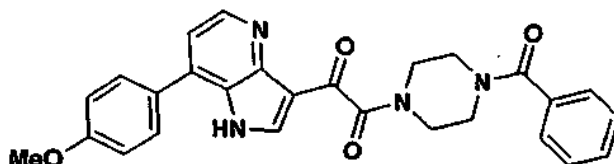
Etapa 2: Preparación del Ejemplo 64:

**Ejemplo 64**

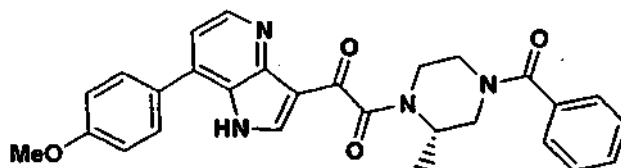
Preparación del Ejemplo 64, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(3-metil-pirazol-5-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina: Una mezcla de I-64 (producto en bruto de la Etapa 1) e hidrazina (0,22 ml) en EtOAc (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizada Shimadzu, dando 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(5-cloro-7-(3-metil-pirazol-5-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (9 mg); EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{24}ClN_6O_3$ : 491,16; observado 491,19. Tiempo de retención de HPLC: 1,42 minutos (columna A).

**Ejemplos 65-67**

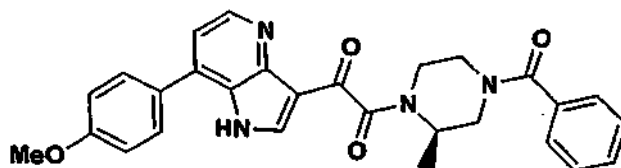
El procedimiento para la preparación de los Ejemplos 65-67 es el mismo que se ha descrito para la preparación del Intermedio 5a y es como se indica a continuación: Se combinaron 7-(4-metoxifenil)-4-azaindolo-3-glioxilato potásico, Intermedio 4c (147 mg, 0,44 mmol), un derivado de 1-benzoylpiperazina apropiado (0,44 mmol), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (101 mg, 0,44 mol) y base de Hunig (0,5 ml) en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a ta durante 8 h. La DMF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, dando el derivado de 1-benzoyl-4-[(7-(4-metoxifenil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]-piperazina correspondiente.

**Ejemplo 65**

El Ejemplo 19, 1-(benzoyl)-4-[(7-(4-metoxi)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó a partir de 7-(4-metoxifenil)-4-azaindolo-3-glioxilato potásico y 1-(benzoyl)piperazina de acuerdo con el procedimiento general anterior. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{25}N_4O_4$ : 469,19; observado 469,16. Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (columna A).

**Ejemplo 66**

El Ejemplo 66, 1-benzoyl-3-(S)-metil-4-[(7-(4-metoxi)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se preparó a partir de 7-(4-metoxifenil)-4-azaindolo-3-glioxilato potásico y la 1-(benzoyl)-3-metilpiperazina correspondiente de acuerdo con el procedimiento anterior. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{28}H_{27}N_4O_4$ : 483,20; observado 483,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,30 minutos (columna A).

**Ejemplo 67**

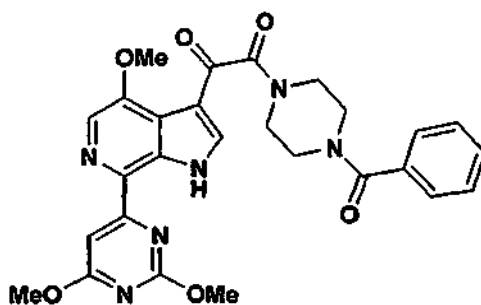
El Ejemplo 67, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(4-metoxifenil)-4-azaindol-3-il)oxoacetil]piperazina se preparó a partir de 7-

(4-metoxifenil)-4-azaindolo-3-glioxilato potásico y la 1-benzoil-3-metilpiperazina correspondiente de acuerdo con el procedimiento general anterior. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{28}H_{27}N_4O_4$ : 483,20; observado 483,16. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna A).

#### Ejemplos 68-79 Y 81

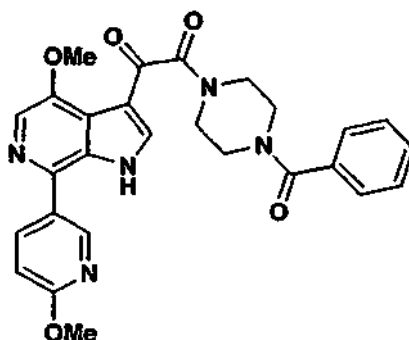
- 5 Los Ejemplos 68-79 y 81 se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento general que se ha descrito previamente para los Ejemplos 16-54.

#### Ejemplo 68



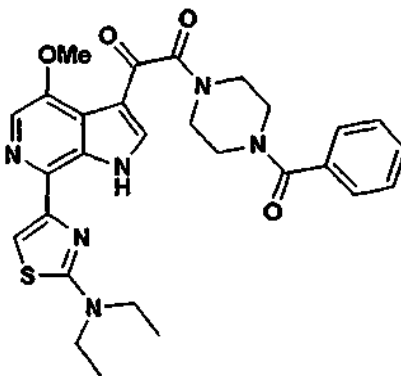
- 10 El Ejemplo 68 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2,4-dimetoxipirimidin-6-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 4,11 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,00-3,40 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{27}N_6O_6$ : 531,20; observado 531,24. Tiempo de retención de HPLC: 1,54 minutos (columna A).

#### Ejemplo 69



- 15 El Ejemplo 69 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 6-metoxipiridin-3-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,49 (m, 5H), 7,10 (d, 1H,  $J = 8,65$  Hz), 4,16 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,00-3,40 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{26}N_5O_5$ : 500,09; observado 500,20. Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (columna A).

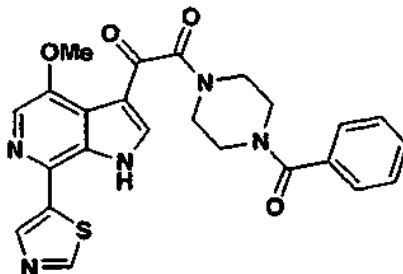
#### 20 Ejemplo 70



El Ejemplo 70 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-diethylamino-tiazol-4-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-diethylamino-tiazol-4-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,47 (s,

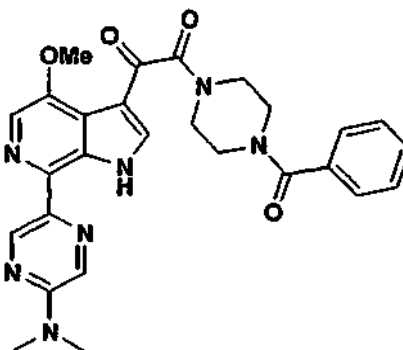
1H), 7,97 (m, 2H), 7,49 (m, 5H), 4,08 (s, 3H), 3,64 (m, 12H), 1,35 (m, 6H). EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 547,21; observado 547,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (columna A).

#### Ejemplo 71



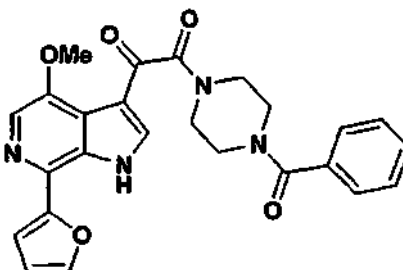
- 5 El Ejemplo 71 se preparó a partir del Intermedio 5b y el tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-(benzoil)-4-[(4-metoxi-7-(tioazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 3,55 (m, 8H). EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 476,14; observado 476,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,13 minutos (columna A).

#### Ejemplo 72



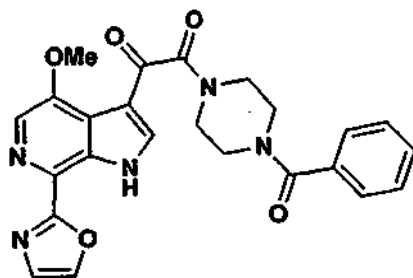
- 10 El Ejemplo 72 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-dimetilamino-pirazin-5-il estannano, proporcionando 1-(benzoil)-4-[(4-metoxi-7-(2-dimetilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: 514,22; observado 514,29. Tiempo de retención de HPLC: 1,27 minutos (columna A).

#### Ejemplo 73



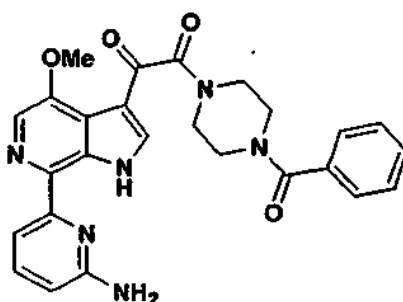
- 15 El Ejemplo 73 se preparó a partir del Intermedio 5b y el furan-2-il estannano, proporcionando 1-(benzoil)-4-[(4-metoxi-7-(furan-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 459,17; observado 459,25. Tiempo de retención de HPLC: 1,15 minutos (columna A).

#### Ejemplo 74



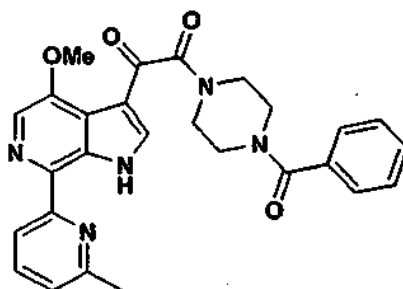
El Ejemplo 74 se preparó a partir del Intermedio 5b y el oxazol-2-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(oxazol-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,19 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 3,55 (m, 8H). EM  $m/z$ : (M+H) $^+$  Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_5$ : 460,16; observado 460,23. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna A).

#### Ejemplo 75



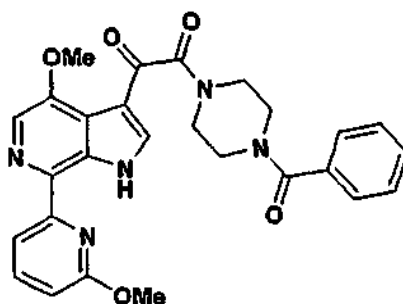
El Ejemplo 75 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 6-aminopiridin-2-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-aminopiridin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H) $^+$  Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4$ : 485,19; observado 485,24. Tiempo de retención de HPLC: 1,15 minutos (columna A).

#### Ejemplo 76

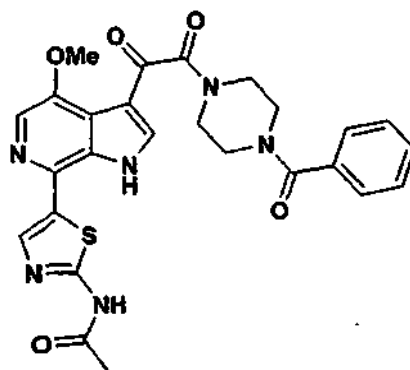


El Ejemplo 76 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 6-metilpiridin-2-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-metilpiridin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H) $^+$  Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$ : 484,20; observado 484,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (columna A).

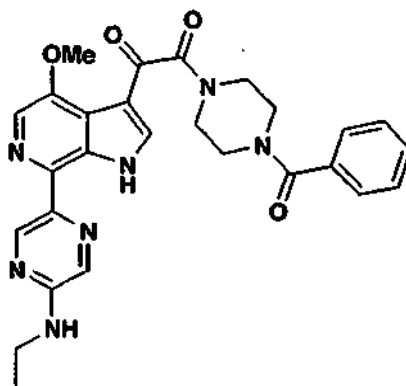
#### Ejemplo 77



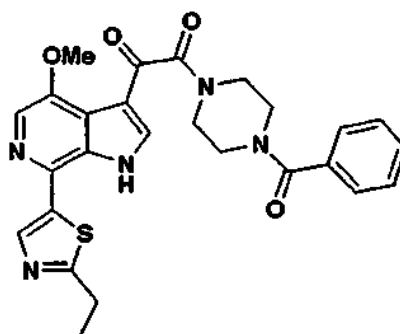
El Ejemplo 77 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 6-metoxipiridin-2-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-metoxipiridin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H) $^+$  Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5$ : 500,19; observado 500,23. Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (columna A).

**Ejemplo 78**

El Ejemplo 78 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-acetilamino-tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{25}N_6O_5S$ : 533,16; observado 533,18. Tiempo de retención de HPLC: 1,21 minutos (columna A).

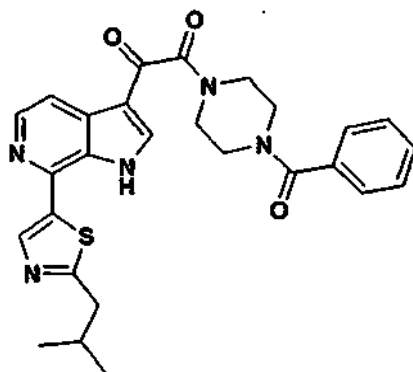
**Ejemplo 79**

El Ejemplo 79 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-etilamino-pirazin-5-il estannano, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-etilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{28}N_7O_4$ : 514,22; observado 514,18. Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (columna A).

**Ejemplo 88**

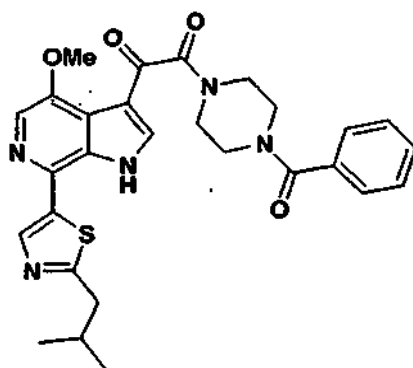
El Ejemplo 88 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-etil-tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-etil-tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{26}N_5O_4S$ : 504,17; observado 514,32. Tiempo de retención de HPLC: 1,50 minutos (columna A).

**Ejemplo 89**



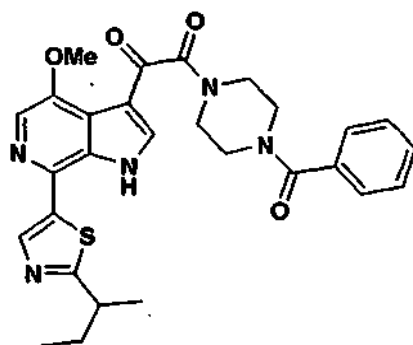
El Ejemplo 89 se preparó a partir del Intermedio 5k y el 2-isobutil-tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(7-(2-isobutil-tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{28}N_5O_3S$ : 502,19; observado 502,26. Tiempo de retención de HPLC: 1,56 minutos (columna E).

#### 5 Ejemplo 90



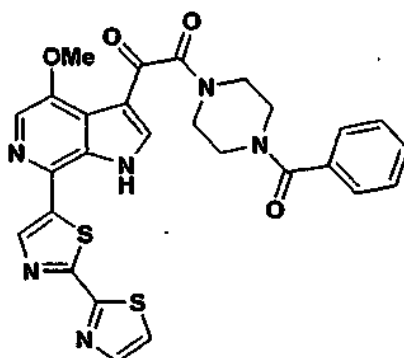
El Ejemplo 90 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-isobutil-tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-isobutil-tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{28}H_{30}N_5O_4S$ : 532,20; observado 532,27. Tiempo de retención de HPLC: 1,57 minutos (columna E).

#### 10 Ejemplo 91



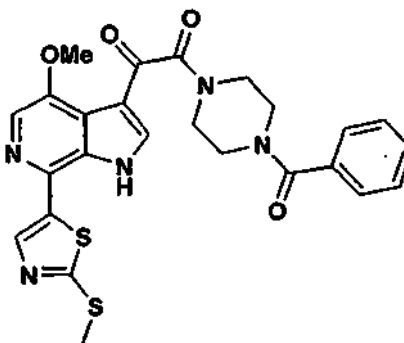
El Ejemplo 91 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-(2-butil)-tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-(2-butil)-tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{28}H_{30}N_5O_4S$ : 532,20; observado 532,27. Tiempo de retención de HPLC: 1,57 minutos (columna E).

#### 15 Ejemplo 92



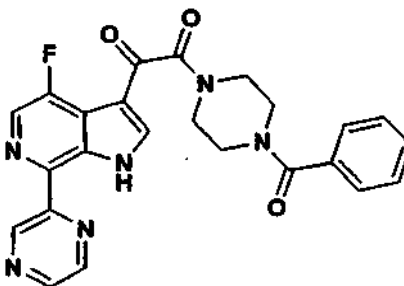
El Ejemplo 92 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-(thiazol-2-il)-thiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-(thiazol-2-il)-thiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{27}H_{23}N_6O_4S_2$ : 559,12; observado 559,18. Tiempo de retención de HPLC: 1,55 minutos (columna E).

#### 5 Ejemplo 93



El Ejemplo 93 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-metiltio-thiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-metiltio-thiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{24}N_5O_4S_2$ : 522,13; observado 522,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,45 minutos (columna E).

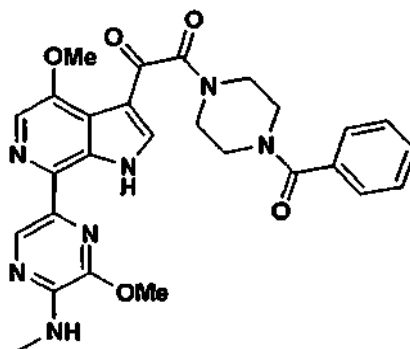
#### 10 Ejemplo 95



El Ejemplo 95 se preparó a partir del Intermedio 5i y el pirazin-2-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-fluoro-7-(pirazin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,89 (s, 1H), 8,70-8,34 (m, 4H), 7,46 (m, 5H), 3,80-3,50 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{20}FN_6O_3$ : 459,16; observado 459,33. Tiempo de retención de HPLC: 1,46 minutos (columna G).

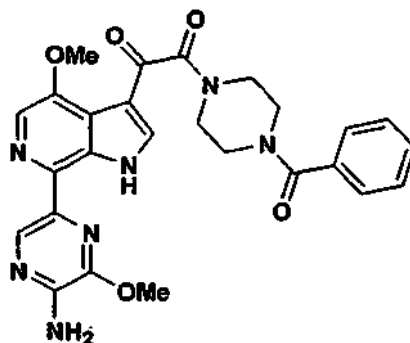
15

#### Ejemplo 100



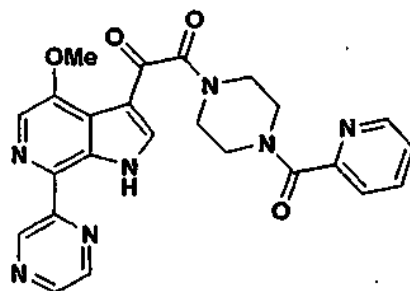
El Ejemplo 100 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-metilamino-3-metoxi-pirazin-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-metilamino-3-metoxi-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (m, 5H), 4,21 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,89-3,32 (m, 8H), 3,06 (s, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_5$ : 530,22; observado 530,19. Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (columna A).

#### Ejemplo 101



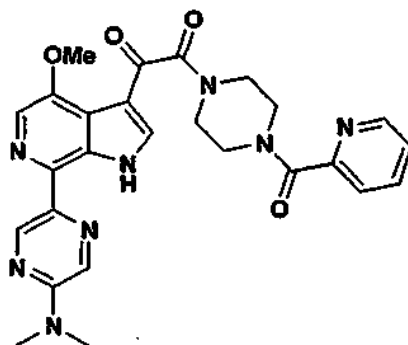
El Ejemplo 101 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-amino-3-metoxi-pirazin-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-amino-3-metoxi-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (m, 5H), 4,22 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,92-3,32 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_5$ : 516,20; observado 516,23. Tiempo de retención de HPLC: 1,27 minutos (columna A).

#### Ejemplo 102



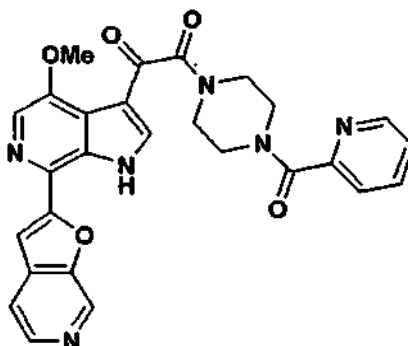
El Ejemplo 102 se preparó a partir del Intermedio 51 y el pirazin-2-il estannano, proporcionando 1-picolinoil-4-[(4-metoxi-7-(pirazin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,59 (s, 1H), 8,79-7,51 (m, 8H), 4,13 (s, 3H), 3,95-3,34 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_4$ : 472,17; observado 472,25. Tiempo de retención de HPLC: 1,15 minutos (columna A).

#### Ejemplo 103



El Ejemplo 103 se preparó a partir del Intermedio 51 y el 2-dimetilamino-pirazin-5-il estannano, proporcionando 1-picolinoil-4-[(4-metoxi-7-(2-dimetilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{27}N_8O_4$ : 515,22; observado 515,16. Tiempo de retención de HPLC: 1,29 minutos (columna A).

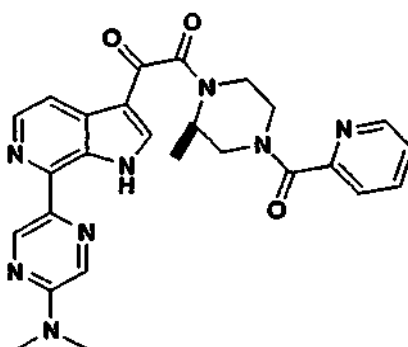
#### 5 Ejemplo 104



El Ejemplo 104 se preparó a partir del intermedio 5b y el 6-aza-benzofuran-2-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(6-aza-benzofuran-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, 1H,  $J = 8,55$  Hz), 7,41 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,87-3,38 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{28}H_{24}N_5O_5$ : 510,18; observado 510,33. Tiempo de retención de HPLC: 1,33 minutos (columna A).

10

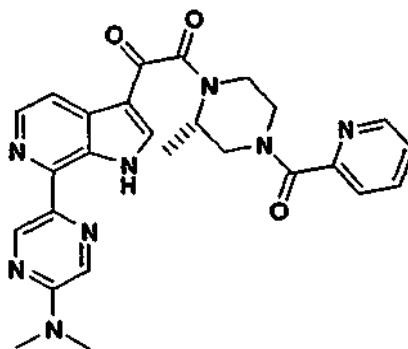
#### Ejemplo 105



El Ejemplo 105 se preparó a partir del Intermedio 5m y el 2-dimetilamino-pirazin-5-il estannano, proporcionando (R)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-(2-dimetilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{27}N_8O_3$ : 499,22; observado 499,27. Tiempo de retención de HPLC: 1,17 minutos (columna A).

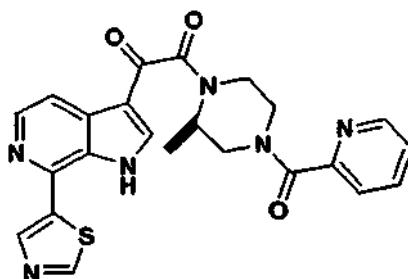
15

#### Ejemplo 106



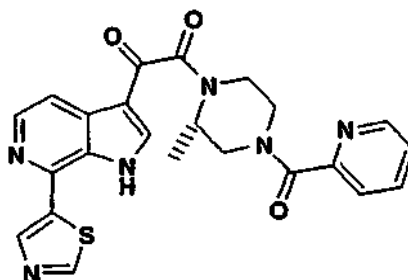
El Ejemplo 106 se preparó a partir del Intermedio 5n y el 2-dimetilamino-pirazin-5-il estannano, proporcionando (S)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-(2-dimetilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,08-7,49 (m, 9H), 5,00-3,15 (m, 13H), 1,44 -1,27 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_3$ : 499,22; observado 499,27. Tiempo de retención de HPLC: 1,19 minutos (columna A).

#### Ejemplo 109



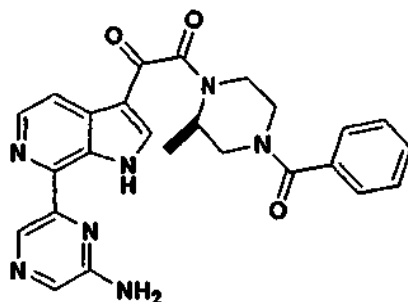
El Ejemplo 109 se preparó a partir del Intermedio 5m y el tiazol-5-il estannano, proporcionando (R)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-(tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,42-7,49 (m, 9H), 4,98-3,14 (m, 7H), 1,43-1,26 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 461,14; observado 461,28. Tiempo de retención de HPLC: 1,11 minutos (columna A).

#### Ejemplo 110



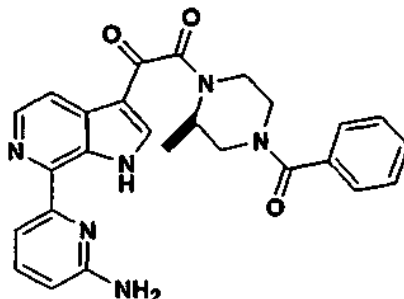
El Ejemplo 110 se preparó a partir del Intermedio 5n y el tiazol-5-il estannano, proporcionando (S)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-(tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,44-7,48 (m, 9H), 4,98-3,15 (m, 7H), 1,43 -1,26 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 461,14; observado 461,27. Tiempo de retención de HPLC: 1,13 minutos (columna A).

#### Ejemplo 111



El Ejemplo 111 se preparó a partir del Intermedio 5f y el 2-amino-pirazin-6-il estannano, proporcionando (R)-1-benzoil-3-metil-4-[(7-(2-amino-pirazin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,68-7,45 (m, 10H), 4,89-3,13 (m, 7H), 1,39-0,99 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_3$ : 470,19; observado 470,31. Tiempo de retención de HPLC: 1,30 minutos (columna A).

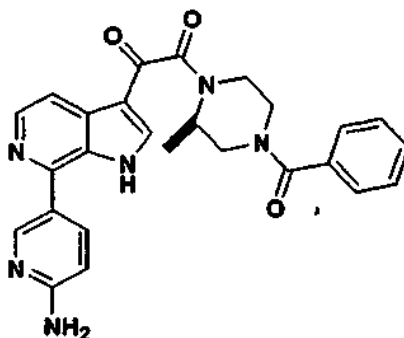
#### 5 Ejemplo 112



El Ejemplo 112 se preparó a partir del Intermedio 5f y el 2-amino-piridin-6-il estannano, proporcionando (R)-1-benzoil-3-metil-4-[(7-(2-amino-piridin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65-6,89 (m, 11H), 4,90-3,12 (m, 7H), 1,39-0,99 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3$ : 469,20; observado 469,32. Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (columna A).

10

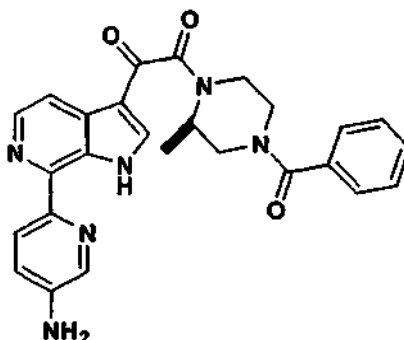
#### Ejemplo 113



15

El Ejemplo 113 se preparó a partir del Intermedio 5f y el 2-amino-piridin-5-il estannano, proporcionando (R)-1-benzoil-3-metil-4-[(7-(2-amino-piridin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,75-7,19 (m, 11H), 4,91-3,12 (m, 7H), 1,38 -1,25 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{R})^+$  Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3$ : 469,20; observado 469,34. Tiempo de retención de HPLC: 1,05 minutos (columna A).

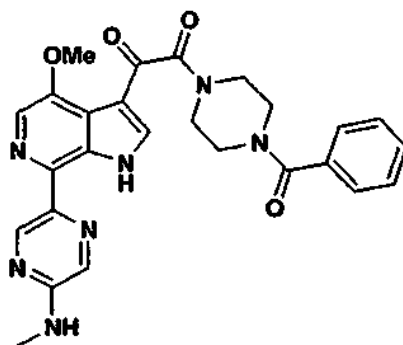
#### Ejemplo 114



20

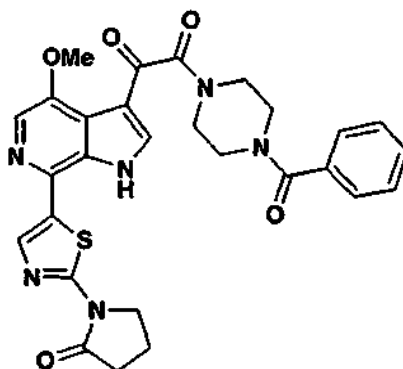
El Ejemplo 114 se preparó a partir del Intermedio 5f y el 5-amino-piridin-2-il estannano, proporcionando (R)-1-benzoil-3-metil-4-[(7-(5-amino-piridin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,67-7,20 (m, 11H), 4,88-3,13 (m, 7H), 1,39-1,25 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3$ : 469,20; observado 469,33. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna A).

#### Ejemplo 115



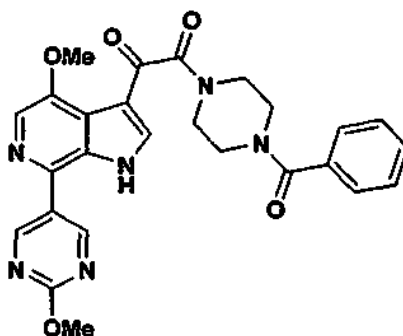
5 Ejemplo 115 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-metilamino-pirazin-5-il estannano, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-metilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 4,12 (s, 3H), 3,85-3,40 (m, 8H), 3,02 (s, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_4$ : 500,20; observado 500,23. Tiempo de retención de HPLC: 1,24 minutos (columna A).

#### Ejemplo 116



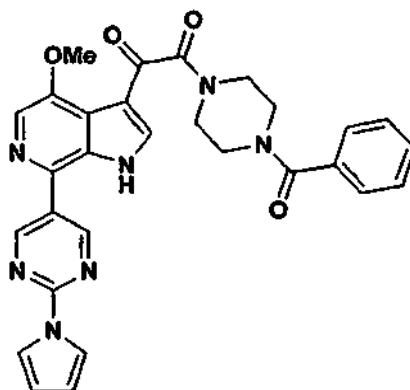
10 El Ejemplo 116 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-(2-pirrolidinon-1-il)-tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-((2-pirrolidinon-1-il)-tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$ : 559,18; observado 559,11. Tiempo de retención de HPLC: 1,39 minutos (columna E).

#### Ejemplo 117



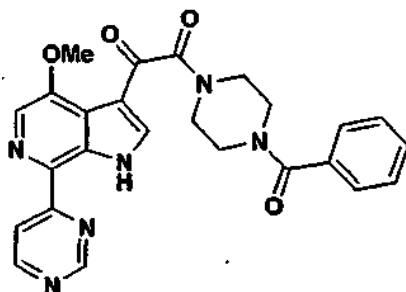
15 El Ejemplo 117 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-metoxi-pirimidin-5-il estannano, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_5$ : 501,19; observado 501,12. Tiempo de retención de HPLC: 1,21 minutos (columna E).

#### Ejemplo 118



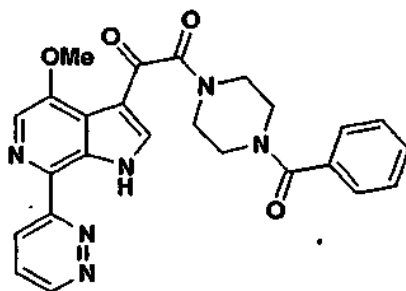
El Ejemplo 118 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-(pirrol-1-il)-pirimidin-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(2-(pirrol-1-il)-pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{29}H_{26}N_7O_4$ : 536,20; observado 536,33. Tiempo de retención de HPLC: 1,44 minutos (columna C).

#### 5 Ejemplo 119



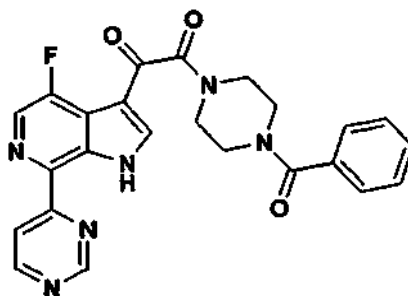
El Ejemplo 119 se preparó a partir del Intermedio 5b y el pirimidin-4-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,29 (s, 1H), 8,88 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 8,48 (d, 1H,  $J = 5,25$  Hz), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 4,13 (s, 3H), 3,85-3,47 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4$ : 471,18; observado 471,32. Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (columna G).

#### Ejemplo 120



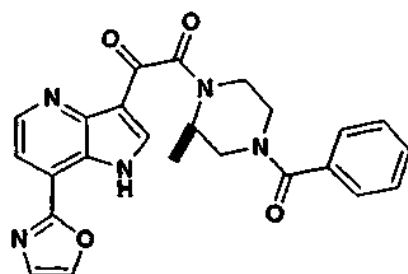
El Ejemplo 119 se preparó a partir del Intermedio 5b y el piridazin-3-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(piridazin-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,77 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 8,26 (d, 1H,  $J = 3,05$  Hz), 8,18 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (m, 5H), 4,13 (s, 3H), 3,85-3,47 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4$ : 471,18; observado 471,16. Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (columna G).

#### Ejemplo 125



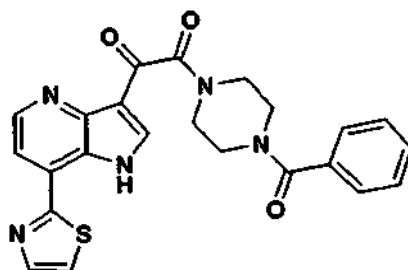
El Ejemplo 125 se preparó a partir del Intermedio 5i y el pirimidin-4-il estannano, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-fluoro-7-(pirimidin-S-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,96 (d, 1H,  $J$  = 5,35 Hz), 8,58 (d, 1H,  $J$  = 5,10 Hz), 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 3,85-3,47 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}_2$ : 459,16; observado 459,15. Tiempo de retención de HPLC: 1,48 minutos (columna A).

#### Ejemplo 126



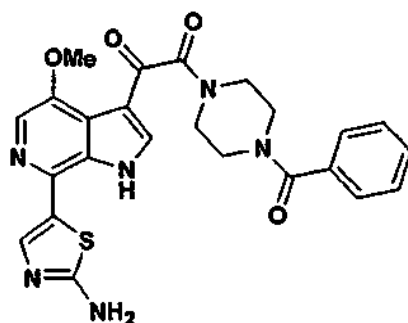
El Ejemplo 126 se preparó a partir del Intermedio 5i y el oxazol-2-il estannano, proporcionando (R)-1-benzoyl-3-Metil-4-[7-(oxazol-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ : 444,17; observado 444,25. Tiempo de retención de HPLC: 1,13 minutos (columna A).

#### Ejemplo 131



El Ejemplo 131 se preparó a partir del Intermedio 5p y el tiazol-2-il estannano, proporcionando 1-benzoyl-4-[7-(tiazol-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : 446,13; observado 446,04. Tiempo de retención de HPLC: 1,12 minutos (columna A).

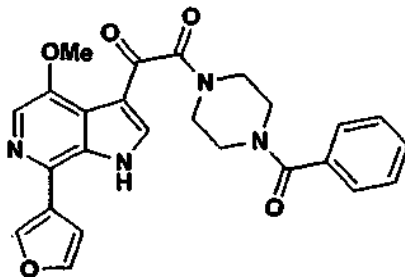
#### Ejemplo 80



Preparación del Ejemplo 80, 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-amino-tioazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina: Una mezcla de Ejemplo 78 (9 mg), TFA (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a 80 °C durante 10 horas. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se purificó por usando cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 1-benzoyl-4-

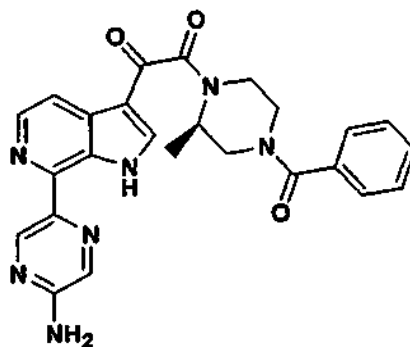
[(4-metoxi-7-(2-amino-tioazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (3 mg); EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{24}H_{23}N_6O_5S$ : 491,15; observado 491,21. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (columna A).

#### Ejemplo 81



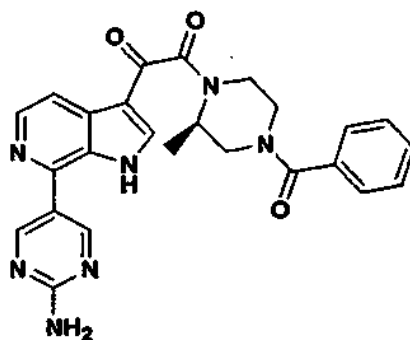
- 5 El Ejemplo 81 se preparó a partir del Intermedio 5b y el furan-3-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(4-metoxi-7-(furan-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_4O_5$ : 459,17; observado 459,24. Tiempo de retención de HPLC: 1,13 minutos (columna A).

#### Ejemplo 150



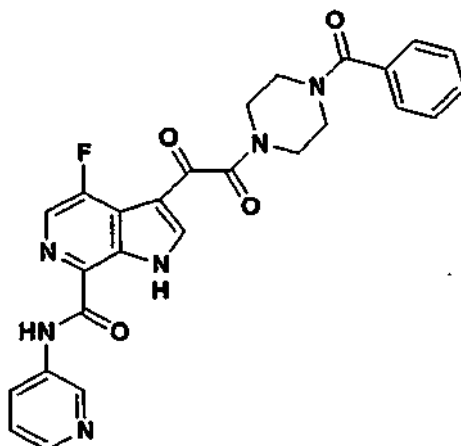
- 10 El Ejemplo 150 se preparó a partir del Intermedio 5f y el 5-amino-pirazin-2-il estannano, proporcionando (R)-1-benzoil-3-metil-4-[(7-(5-amino-pirazin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{24}N_7O_3$ : 470,19; observado 470,19. Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (columna G).

#### Ejemplo 153



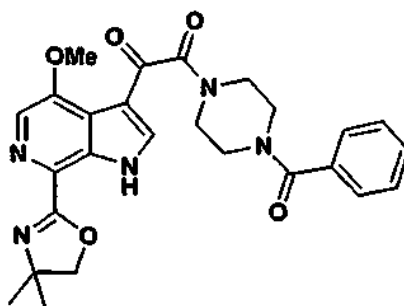
- 15 El Ejemplo 153 se preparó a partir del Intermedio 5f y el 2-amino-pirimidin-5-il estannano, proporcionando (R)-1-benzoil-3-metil-4-[(7-(2-amino-pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{24}N_7O_3$ : 470,19; observado 470,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,07 minutos (columna G).

#### Ejemplo 147



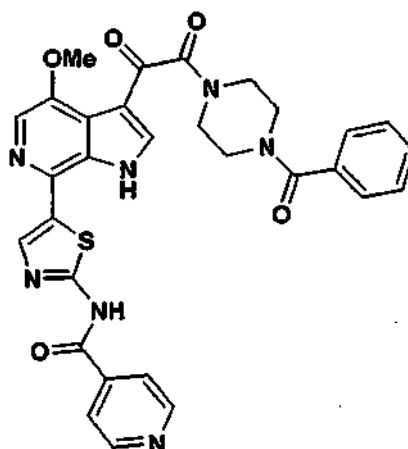
5 El Intermedio 5i (16,5 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) se trató con clorhidrato de *N*-benzoilpiperazina, DEBPT (15 mg, 0,05 mmol) y base de Hunig (34  $\mu$ l, 0,2 mmol) a ta durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que muestran el CL/EM: (EN<sup>+</sup>)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 501 correcto se recogieron, se concentraron y se purificaron de nuevo usando un análisis por TLC preparativa (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,2 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,21 (s, 1 H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (m, s, 0H), 3,90-3,50 (m a, 8H).

#### Ejemplo 156



10 El Ejemplo 156 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 4,4-dimetiloxazolin-2-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(7-(4,4-dimetiloxazolin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 490,21; observado 490,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (columna C).

#### Ejemplo 169

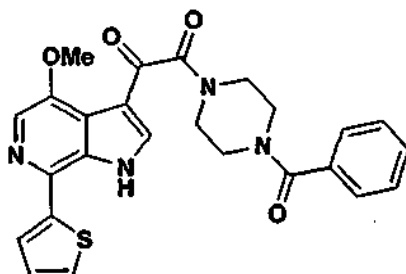


15 El Ejemplo 169 se preparó a partir del Intermedio 5b y el 2-(4-piridinacarboxamido)-tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-benzoil-4-[(7-(2-(4-piridinacarboxamido)-tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 596,17; observado 596,14. Tiempo de retención de HPLC: 1,32 minutos (columna C).

EJEMPLOS 82-86, 98, 107, 108, 129, 130, 132, 133, 134

Los Ejemplos 82-86, 98, 107, 108, 127, 128, 129, 130, 132, 133 y 134 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito previamente para los Ejemplos 2-14.

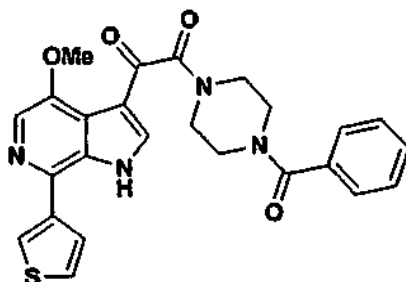
#### Ejemplo 82



5

El Ejemplo 82 se preparó a partir del intermedio 5b y ácido tien-2-il borónico, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(tiofen-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_4O_4S$ : 475,14; observado 475,31. Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (columna A).

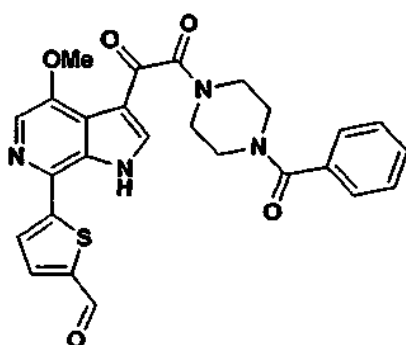
#### Ejemplo 83



10

El Ejemplo 83 se preparó a partir del Intermedio 5b y ácido tien-2-il borónico, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(tiofen-3-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_4O_4S$ : 475,14; observado 475,33. Tiempo de retención de HPLC: 1,16 minutos (columna A).

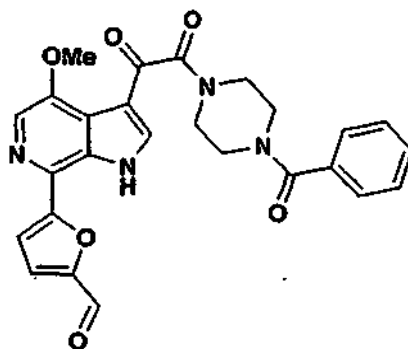
#### Ejemplo 84



15

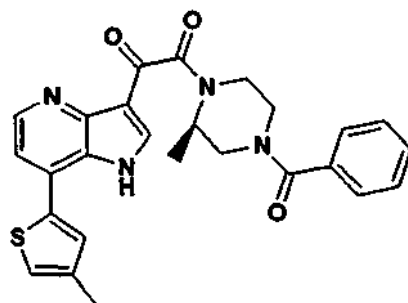
El Ejemplo 84 se preparó a partir del Intermedio 5b y ácido 5-carboniltien-2-il borónico, proporcionando 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(5-carbonil-tiofen-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{23}N_4O_5S$ : 503,14; observado 503,23. Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (columna A).

#### Ejemplo 85



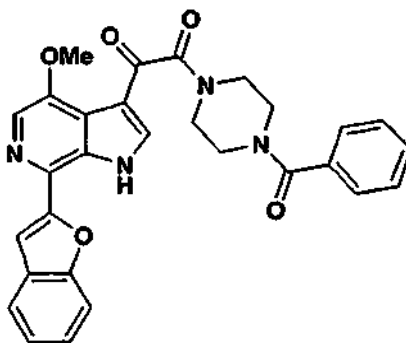
El Ejemplo 76 se preparó a partir del Intermedio 5b y ácido 5-carbonilfuran-2-il borónico, proporcionando 1-(benzoil)-4-[(4-metoxi-7-(5-carbonil-furan-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{23}N_4O_6$ : 487,16; observado 487,28. Tiempo de retención de HPLC: 1,44 minutos (columna A).

#### 5 Ejemplo 86



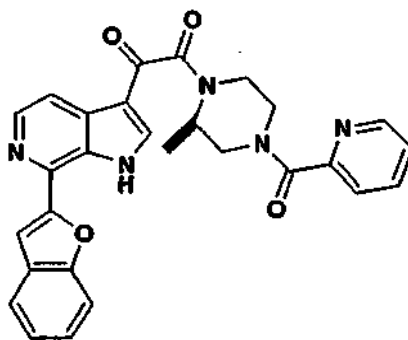
El Ejemplo 86 se preparó a partir del Intermedio 5d y ácido 4-metiltien-2-il borónico, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(4-metil-tiofen-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{25}N_4O_3S$ : 473,16; observado 473,26. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna A).

#### 10 Ejemplo 98



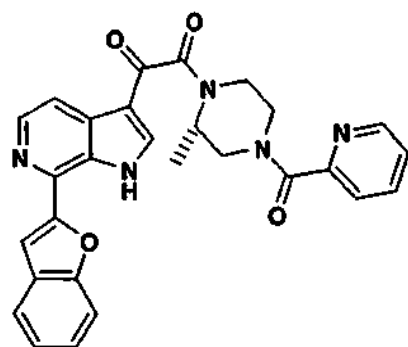
El Ejemplo 98 se preparó a partir del Intermedio 5d y ácido 2-benzofuranilborónico, proporcionando 1-benzoil-3-(R)-metil-4-[(7-(benzofuran-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70-7,26 (m, 10H), 4,03 (s, 3H), 3,97-3,49 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{29}H_{25}N_4O_5$ : 509,18; observado 509,18. Tiempo de retención de HPLC: 1,50 minutos (columna A).

#### 15 Ejemplo 107



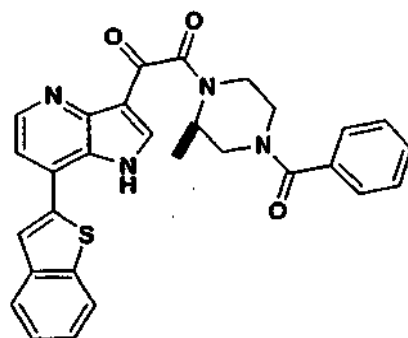
El Ejemplo 107 se preparó a partir del Intermedio 5m y ácido 2-benzofuranil borónico, proporcionando (R)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-(benzofuran-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,77-7,38 (m, 12H), 4,99-3,16 (m, 7H), 1,44 -1,27 (m, 3H). EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4$ : 494,18; observado 494,24. Tiempo de retención de HPLC: 1,35 minutos (columna A).

#### Ejemplo 108



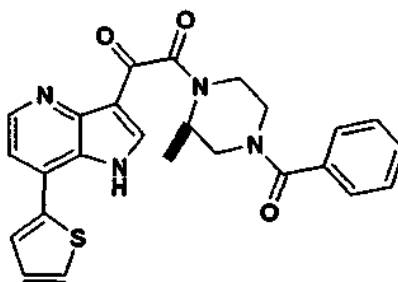
El Ejemplo 108 se preparó a partir del Intermedio 5n y ácido 2-benzofuranil borónico, proporcionando (S)-1-picolinoil-3-metil-4-[(7-(benzofuran-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4$ : 494,18; observado 494,23. Tiempo de retención de HPLC: 1,37 minutos (columna A).

#### Ejemplo 127



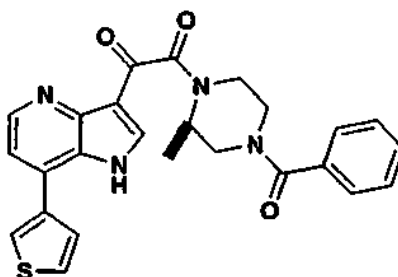
El Ejemplo 127 se preparó a partir del Intermedio 5i y ácido benzotiofen-2-il borónico, proporcionando (R)-1-benzoil-3-metil-4-U-(benzotiofen-2-il)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  Calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 509,16; observado 509,21. Tiempo de retención de HPLC: 1,42 minutos (columna A).

#### Ejemplo 128



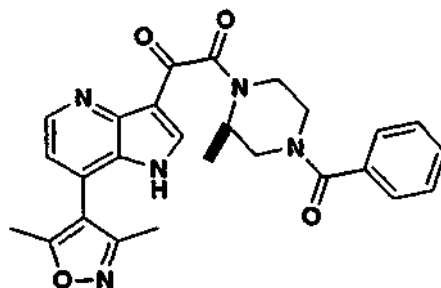
El Ejemplo 128 se preparó a partir del Intermedio 5i y el ácido tiofen-2-il borónico, proporcionando (R)-1-benzoyl-3-Metil-4-[7-(tiofen-2-il)-4-azaindol-3-il]-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_4O_3S$ : 459,15; observado 459,27. Tiempo de retención de HPLC: 1,22 minutos (columna A).

#### 5 Ejemplo 129



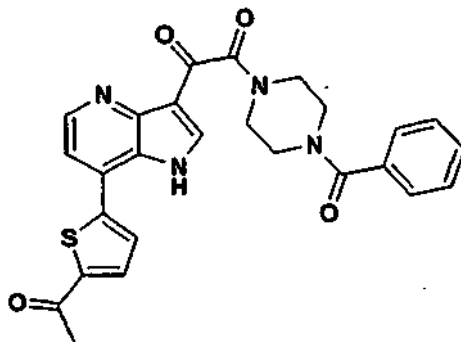
El Ejemplo 129 se preparó a partir del Intermedio 5i y el ácido tiofen-3-il borónico, proporcionando (R)-1-benzoyl-3-Metil-4-[7-(tiofen-3-il)-4-azaindol-3-il]-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_4O_3S$ : 459,15; observado 459,34. Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (columna A).

#### 10 Ejemplo 130



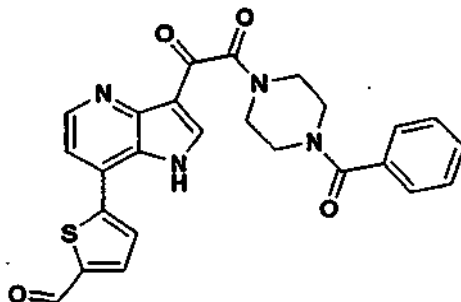
El Ejemplo 130 se preparó a partir del Intermedio 5i y el ácido 2,5-dimetil-isoxazol-4-il borónico, proporcionando (R)-1-benzoyl-3-Metil-4-[7-(2,5-dimetil-isoxazol-4-il)-4-azaindol-3-il]-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{26}N_5O_4$ : 472,20; observado 472,28. Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (columna A).

#### 15 Ejemplo 132



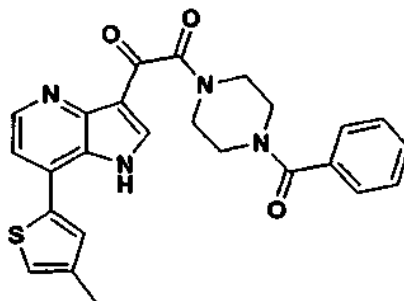
El Ejemplo 132 se preparó a partir del Intermedio 5p y el ácido 2-metilcarbonyl-tiofen-5-il borónico, proporcionando 1-benzoyl-4-[7-(2-metilcarbonyl-tiofen-5-il)-4-azaindol-3-il]-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{23}N_4O_4S$ : 487,14; observado 487,20. Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (columna A).

## Ejemplo 133



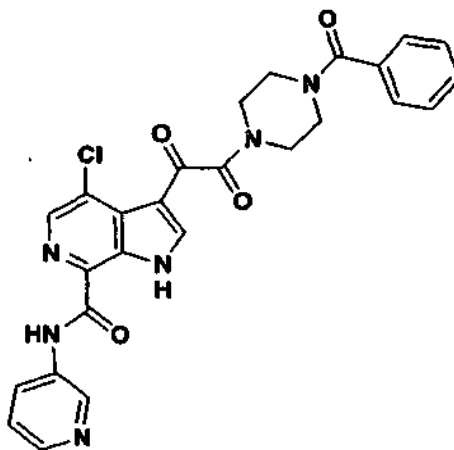
El Ejemplo 133 se preparó a partir del Intermedio 5p y el ácido 2-carbonil-tiofen-5-il borónico, proporcionando 1-benzoil-4-[7-(2-carbonil-tiofen-5-il)-4-azaindol-3-il]-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{21}N_4O_4S$ : 473,13; observado 473,11. Tiempo de retención de HPLC: 1,14 minutos (columna A).

## Ejemplo 134



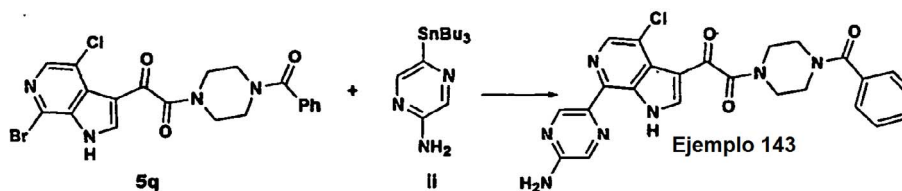
El Ejemplo 134 se preparó a partir del Intermedio 5p y el ácido 4-metil-tiofen-2-il borónico, proporcionando 1-benzoil-4-[7-(4-metil-tiofen-2-il)-4-azaindol-3-il]-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_4O_3S$ : 459,15; observado 459,08. Tiempo de retención de HPLC: 1,26 minutos (columna G).

## Ejemplo 152



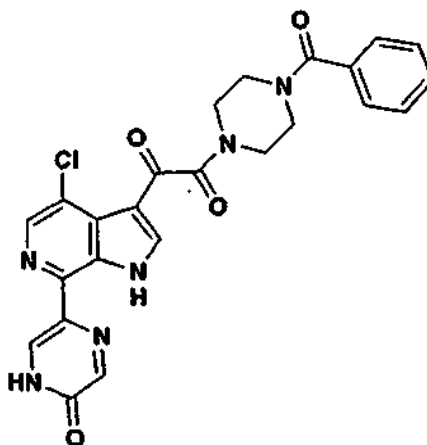
Preparación del Ejemplo 152:

A una mezcla del ácido del intermedio 16 (30 mg, 68  $\mu$ mol), 3-aminopiridina (26 mg, 0,27 mmol) y DMAP (50 mg, 0,41 mmol) se le añadió THF (2 ml) y después EDC (60 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por CL/EM indicó que el producto principal era el éster activado. Después, la mezcla de reacción se añadió en una solución en DMF (2 ml) de 3-aminopiridina (400 mg, 4,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la adición de MeOH (4 ml), la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando la sal TFA del compuesto del título usando el procedimiento: % de B inicial = 30, % de B final = 75, Tiempo de gradiente = 25 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: YMC C18 5  $\mu$ m 20 x 100 mm, Fracción de recolección: 10,41-11,08 min. RMN  $^1H$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,04 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (m, 3H), 7,44 (s a, 6H), 3,75-3,37 (m a, 8H); CL/EM: (EN+)  $m/z$   $(M+H)^+$  = 517, 519;  $T_r$  de HPLC = 1,653.

**Ejemplo 143**

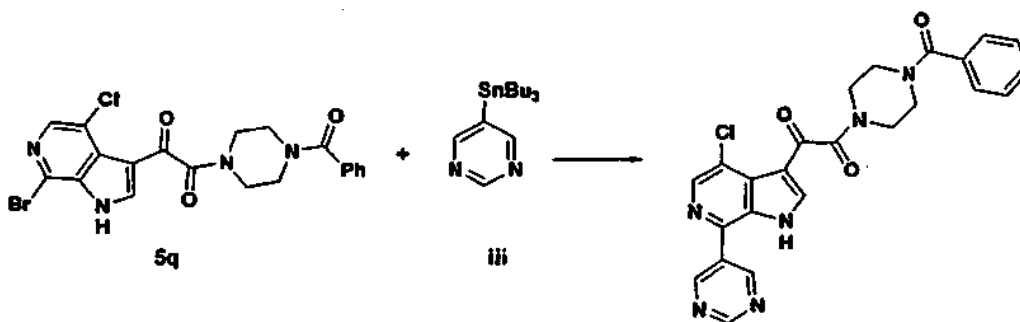
Prep. del Ejemplo 143:

A una mezcla del intermedio 5q (31 mg, 65  $\mu$ mol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20 mg, 17  $\mu$ mol) se le añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y ii (30 mg, 78  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 145 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió MeOH (4 ml) y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando la sal TFA del compuesto del título usando el procedimiento: % de B inicial = 25, % de B final = 90, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: YMC C18 5  $\mu$ m 20 x 100 mm, Fracción de recolección: 11,14 -11,92 min. RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,71 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,44 (s a, 5H), 7,44 (s a, 2H), 3,75-3,37 (m a, 8H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$  = 490, 492; T<sub>r</sub> de HPLC = 2,250.

**Ejemplo 149**

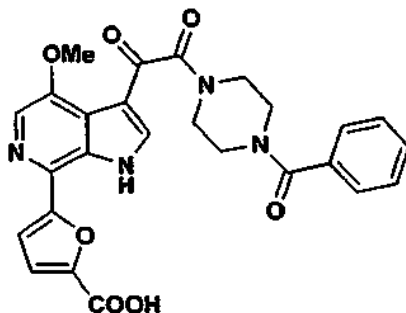
Preparación del Ejemplo 49:

Una suspensión del compuesto del Ejemplo 143 (12 mg, 24  $\mu$ mol) en ácido sulfúrico (5%, 2 ml) se cargó nitrito sódico (22 mg, 0,32 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de MeOH (4 ml), la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, dando un solvato de TEA del compuesto del título usando el procedimiento: % de B inicial = 20, % de B final = 85, Tiempo de gradiente = 15 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: YMC C18 5  $\mu$ m 20 x 100 mm, Fracción de recolección: 10,67- 11,36 min. RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,44 (s a, 5H), 3,80-3,30 (m a, 8H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H) $^+$  = 491, 493; T<sub>r</sub> de HPLC = 2,193.

**Ejemplo 144**

Preparación del Ejemplo 144:

A una mezcla del intermedio 5q (50 mg, 105  $\mu$ mol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 mg, 43  $\mu$ mol) se le añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y iii (77 mg, 210  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 145 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió MeOH (4 ml) y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa, dando la sal TFA del compuesto del título usando el procedimiento: % de B inicial = 15, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: YMC C18 5  $\mu$ m 20 x 100 mm, Fracción de recolección: 11,80-12,31 min. RMN <sup>1</sup>H: (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9,32 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,47 (s a, 5H), 4,00-3,44 (m a, 8H); CL/EM: (EN+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 475, 477; T<sub>r</sub> de HPLC = 1,833.



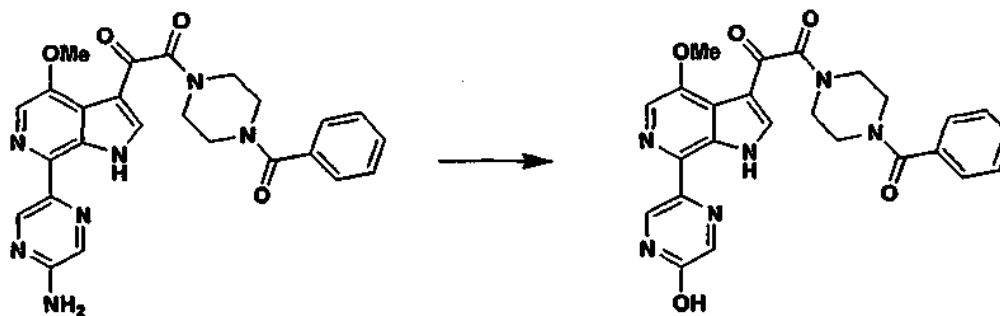
Preparación del Ejemplo 87, 1-benzoyl-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxicarbonil-furan-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina: Una mezcla del compuesto del Ejemplo 85 (19 mg), NaClO<sub>2</sub> (9,2 mg) en una solución mixta de CH<sub>3</sub>CN (3 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que la reacción se interrumpiera por una solución 1 N de NaOH (1 ml), la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N, dando un precipitado sólido de color amarillo (5 mg) que era el producto mostrado. EM m/z: (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>: 503,16; observado 503,19. Tiempo de retención de HPLC: 1,37 minutos (columna A).

Procedimiento General de conversión del grupo -NH<sub>2</sub> en el grupo -NHCOR

Preparación del Ejemplo 99, 1-(benzoyl)-4-[(4-metoxi-7-(2-acetilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina: Se disolvieron 1-(benzoyl)-4-[(4-metoxi-7-(2-amino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina (4 mg) y anhídrido acético (20 mg) en piridina (0,5 ml). La reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Después de que la reacción se interrumpiera con MeOH (1 ml), los disolventes se concentraron, dando un residuo que se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando 3,0 mg del compuesto deseado, 1-(benzoyl)-4-[(4-metoxi-7-(2-acetilamino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9,58 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (m, 5H), 4,12 (s, 3H), 3,84-3,35 (m, 8H), 2,27 (s, 3H). EM m/z: (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 528,20; observado 528,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,33 minutos (columna A).

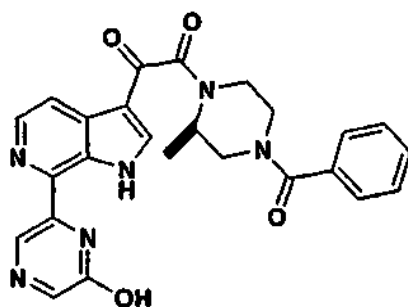
Procedimiento General de conversión del grupo -NH<sub>2</sub> en el grupo -OH

Preparación del Ejemplo 97, 1-(benzoyl)-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxi-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl] piperazina: Se añadieron 1-(benzoyl)-4-[(4-metoxi-7-(2-amino-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina (15 mg) y NaNO<sub>2</sub> (10 mg) en una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,1 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado diluido con 0,3 ml de agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml). Los disolventes se concentraron, dando un residuo que se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando 4,2 mg del compuesto deseado, 1-(benzoyl)-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxi-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetyl]piperazina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (m, 5H), 4,12 (s, 3H), 3,84-3,64 (m, 8H). EM m/z: (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 487,17; observado 487,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,13 minutos (columna A).



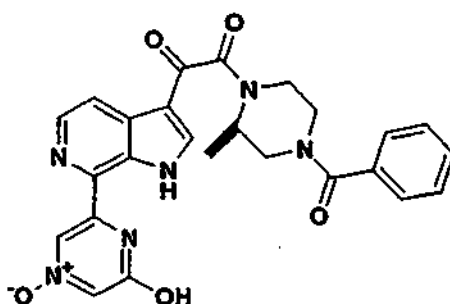
Este procedimiento general se aplicó para preparar los ejemplos 121, 122, 123, 124, 155, 157 y 162.

#### Ejemplo 121



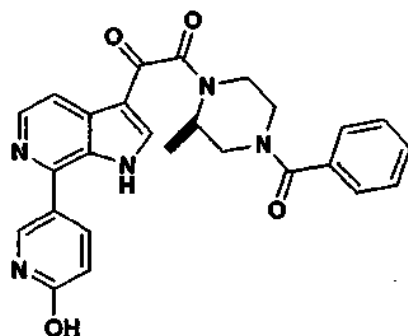
Ejemplo 121, (R)-1-(benzoyl)-3-metil-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxil-pirazin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4$ : 471,18; observado 471,17, tiempo de retención de HPLC: 1,39 minutos (columna G).

#### 5 Ejemplo 121-2



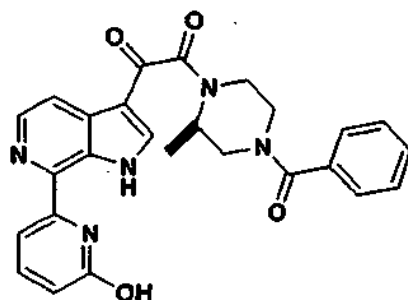
El Ejemplo 121-2, (R)-1-(benzoyl)-3-metil-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxil-4-oxo-pirazin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina se aisló durante la preparación del Ejemplo 121. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_5$ : 487,17; observado 487,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,08 minutos (columna G).

#### 10 Ejemplo 122



Ejemplo 122, (R)-1-(benzoyl)-3-metil-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxil-piridin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{24}N_5O_4$ : 470,18; observado 470,17. Tiempo de retención de HPLC: 1,03 minutos (columna G).

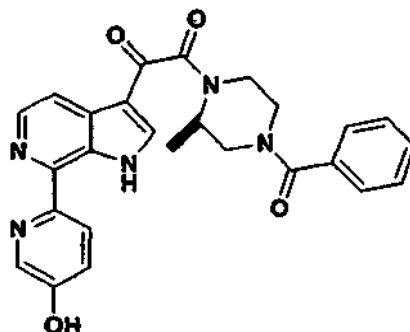
#### 15 Ejemplo 123



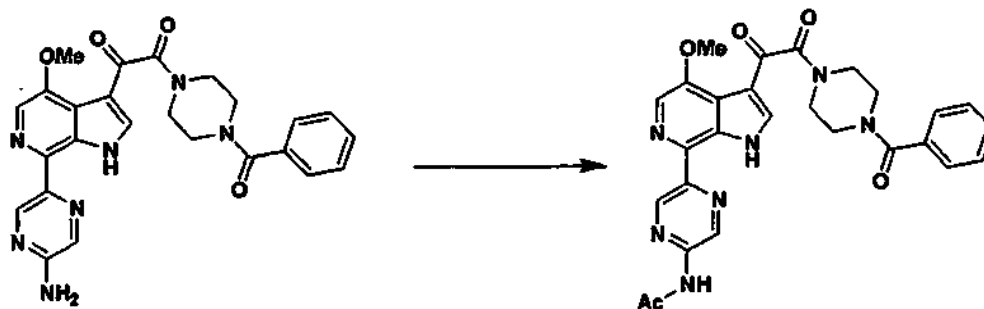
Ejemplo 123, (R)-1-(benzoyl)-3-metil-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxil-piridin-6-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina. EM

$m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{24}N_5O_4$ : 470,18; observado 470,14. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna G).

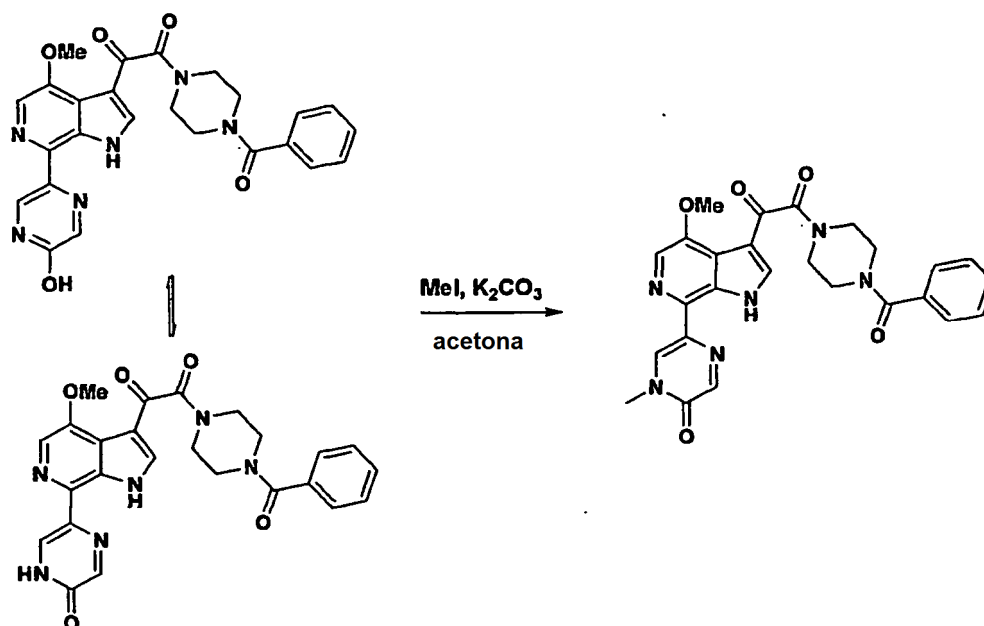
#### Ejemplo 124



- 5 Ejemplo 124, (R)-1-(benzoyl)-3-metil-4-[(4-metoxi-7-(5-hidroxil-piridin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{24}N_5O_4$ : 470,18; observado 470,13. Tiempo de retención de HPLC: 1,21 minutos (columna G).



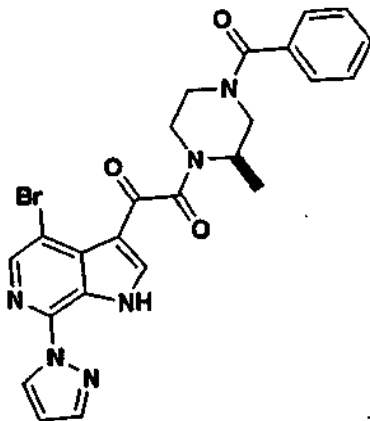
#### Preparación del Ejemplo 138



Preparación del Ejemplo 138, 1-(benzoyl)-4-[(4-metoxi-7-(1-metilpirazin-2-on-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina: Se disolvieron 1-(benzoyl)-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxil-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina (6 mg), MeI (5 mg) y  $K_2CO_3$  (4 mg) en acetona (5 ml). La reacción se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente. Después de que el sólido se retirara por filtración, las aguas madre se concentraron, dando un residuo que se purificó usando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando 3,0 mg

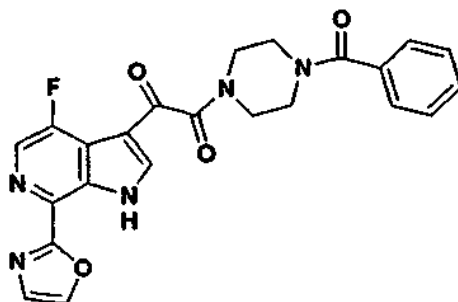
del compuesto deseado, 1-(benzoil)-4-[(4-metoxi-7-(1-metilpirazin-2-on-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{26}H_{25}N_6O_5$ : 501,19; observado 501,14. Tiempo de retención de HPLC: 1,08 minutos (columna G).

### Ejemplo 139



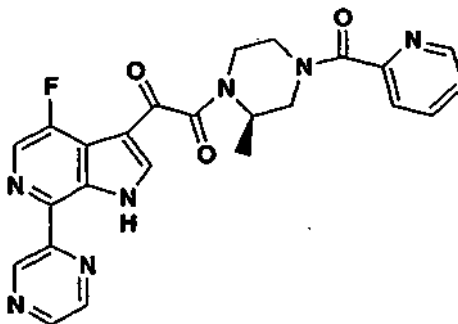
El Intermedio 4i se disolvió en DMF (2 ml), al cual se le añadieron clorhidrato de *N*-benzoil-(*R*)-metilpiperazina (0,092 g, 0,45 mmol) y 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (DEPBT, 0,180 g, 0,60 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a t.a., y después el volátil se evaporó a alto vacío. A la mezcla se le añadió agua para inducir la precipitación, y los sólidos se filtraron y se secaron al vacío. La purificación del sólido en bruto por cromatografía preparativa de capa fina (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), y el posterior lavado con éter proporcionaron el compuesto del título; RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (s a, 5H), 6,56 (s, 1H), 5,00-3,00 (m a, 7H), 1,45-1,20 (s a, 3H); CL/EM: (EN<sup>+</sup>)  $m/z$   $(M+H)^+$  = 521, 523; T<sub>r</sub> HPLC = 1,677.

### Ejemplo 140



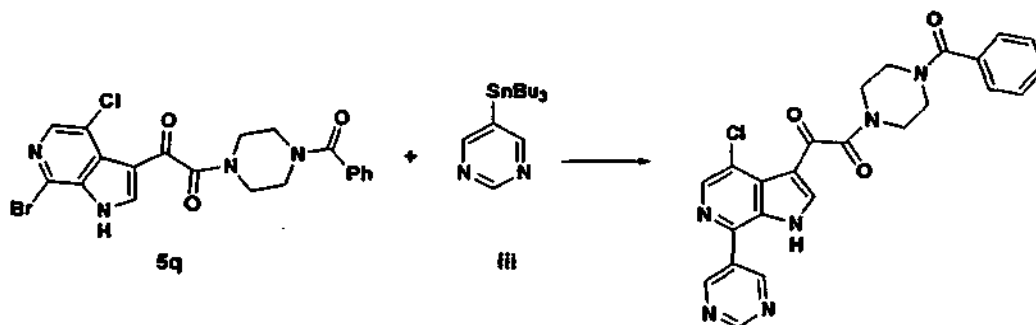
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales que se han descrito antes (acoplamiento de Sn). RMN <sup>1</sup>H: 8,41 (m, 1H); 8,33 (m, 1H); 8,16 (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 7,47 (s a, 5H); 3,97-3,54 (m, 8H). CL/EM: (EN<sup>+</sup>)  $m/z$   $(m+H)^+$  = 448, T<sub>r</sub> = 1,28 min.

### Ejemplo 141



El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos generales que se han descrito anteriormente (acoplamiento de Sn). RMN <sup>1</sup>H: 9,71-9,70 (m, 1H); 8,80-8,79 (m, 1H); 8,66-8,42 (m, 2H); 8,41-8,35 (m, 2H); 7,99-7,92 (m, 1H); 7,69-7,53 (m, 1H); 7,48-7,44 (m, 1H); 5,05-3,15 (m, 8H). CL/EM: (EN<sup>+</sup>)  $m/z$   $(m+H)^+$  = 474, T<sub>r</sub> = 1,26 min.

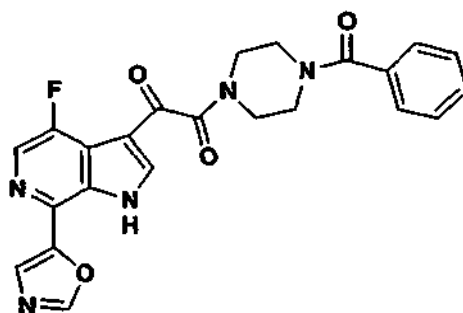
## Ejemplo 144



## Preparación del Ejemplo 144:

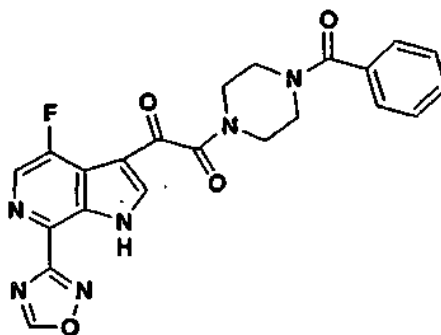
5 A una mezcla del intermedio 5q (50 mg, 105  $\mu$ mol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (50 mg, 43  $\mu$ mol) se le añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y iii (77 mg, 210  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 145  $^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió MeOH (4 ml) y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa, dando la sal TFA del compuesto del título usando el procedimiento: % de B inicial = 15, % de B final = 100, Tiempo de gradiente = 20 min, Caudal = 25 ml/min, Columna: YMC C18 5  $\mu\text{m}$  20 x 100 mm, Fracción de recolección: 11,80-12,31 min. RMN  $^1\text{H}$ : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,32 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,47 (s a, 5H), 4,00-3,44 (m a, 8H); CL/EM: (EN $^+$ ) m/z (M+H) $^+$  = 475, 477; T<sub>r</sub> de HPLC = 1,833.

## Ejemplo 145

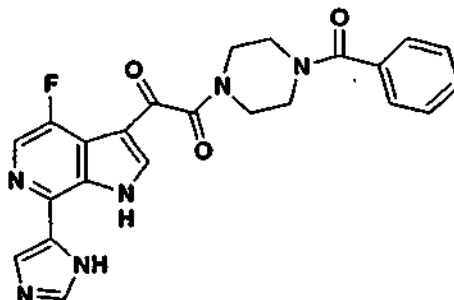


15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el ejemplo 146 y el intermedio 4k. RMN  $^1\text{H}$ : 8,35-8,33 (m, 2H); 8,11 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,43 (s a, 5H); 3,89-3,49 (m, 8H). CL/EM: (EN $^+$ ) m/z (M+H) $^+$  = 448, Tr = 1,18 min.

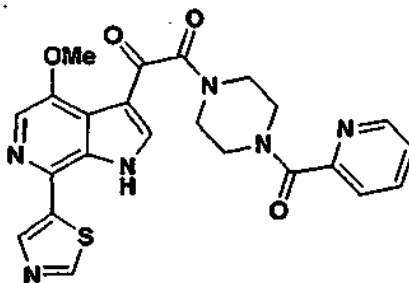
## Ejemplo 146



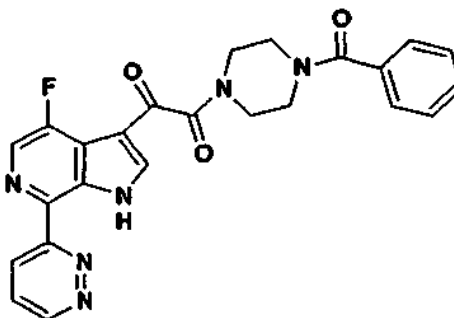
20 El Intermedio 4m (0,26 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se trató clorhidrato de con *N*-benzoilpiperazina (59 mg, 0,26 mmol), DEBPT (79 mg, 0,26 mmol) y base de Hunig (90  $\mu\text{l}$ , 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que muestran el CL/EM: (EN $^+$ ) m/z (M+H) $^+$  = 449 correcto se recogieron, se concentraron y se purificaron de nuevo usando un análisis por TLC preparativa (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,7 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,45 (m, 5H), 3,9-3,5 (m a, 8H).

**Ejemplo 148**

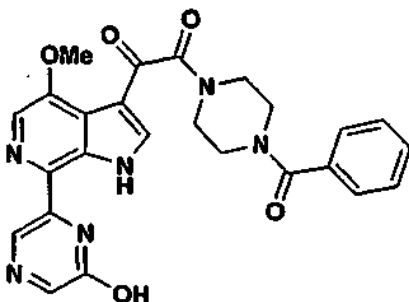
El compuesto del título se preparó a partir del intermedio 4n usando las mismas condiciones de acoplamiento que se han descrito para la última etapa de la preparación del intermedio 5i. RMN  $^1\text{H}$ : 8,82 (m, 1H); 8,48-8,45 (m, 1H); 8,37-8,33 (m, 1H); 8,26-8,23 (m, 1H); 7,47 (s a, 5H); 3,97-3,54 (m, 8H). CL/EM: ( $\text{EN}^+$  m/z ( $\text{m}+\text{H}$ ) $^+$  = 447 Tr = 0,94 min.

**Ejemplo 151**

El Ejemplo 151 se preparó a partir del Intermedio 51 y el tiazol-5-il estannano, proporcionando 1-picolinoil-4-[(4-metoxi-7-(tiazol-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM m/z: ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ : 477,13; observado 477,13. Tiempo de retención de HPLC: 0,94 minutos (columna G).

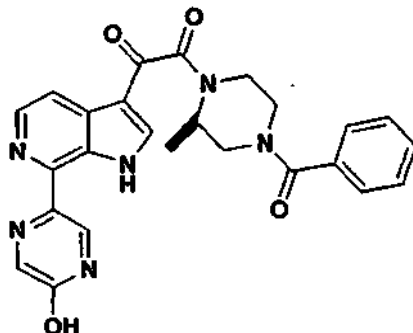
**Ejemplo 154**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos generales que se han descrito anteriormente (acoplamiento de Sn). RMN  $^1\text{H}$ : 9,23-9,22 (m, 1H); 8,83-8,81 (m, 1H); 8,43 (m, 1H); 8,36 (m, 1H); 7,75-7,73 (m, 1H), 7,44 (s a, 5H); 3,85-3,49 (m, 8H). CL/EM: ( $\text{EN}^+$  m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 459, Tr = 1,39 min.

**Ejemplo 155**

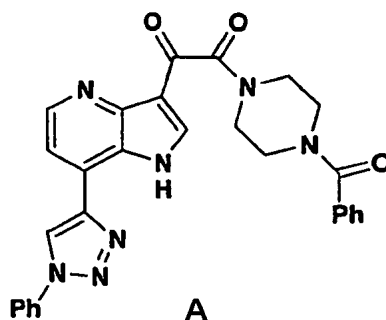
Ejemplo 155, 1-(benzoil)-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxil-pirazin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_5$ : 487,17; observado 487,14. Tiempo de retención de HPLC: 1,30 minutos (columna G).

#### Ejemplo 157



- 5 Ejemplo 157, (R)-1-(benzoil)-3-metil-4-[(4-metoxi-7-(5-hidroxil-pirazin-2-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil] piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4$ : 471,18; observado 471,16. Tiempo de retención de HPLC: 1,09 minutos (columna G).

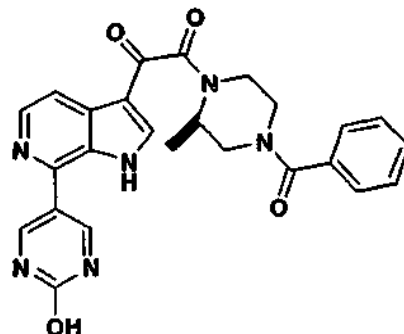
#### Ejemplo 161



**A**  
 **$C_{28}H_{23}N_7O_3$**   
 Masa exacta: 505,19  
 Peso Mol.: 505,53

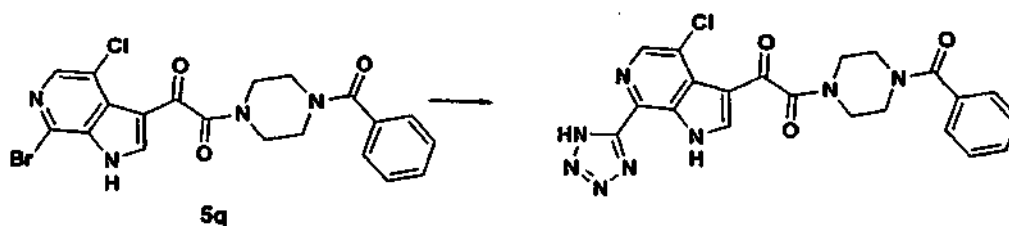
- 10 Procedimiento habitual para producir A: RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,67 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 8,25 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J$  = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J$  = 8,2, 7,4 Hz, 2H), 7,60 (tt,  $J$  = 7,4, 1,8 Hz, 2H), 7,48 (s a, 5H), 4,04-3,46 (m, 8H). EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  calc. para  $C_{28}H_{24}N_7O_3$ : 506,19; observado 506,15. Tiempo de retención de HPLC: 1,21 minutos (XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm)).

#### Ejemplo 162



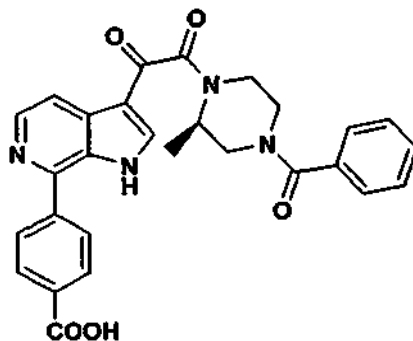
- 15 Ejemplo 162, (R)-1-(benzoil)-3-metil-4-[(4-metoxi-7-(2-hidroxil-pirimidin-5-il)-6-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ :  $(M+H)^+$  Calc. para  $C_{25}H_{23}N_6O_4$ : 471,18; observado 471,13. Tiempo de retención de HPLC: 0,95 minutos (columna G).

#### Ejemplo 163



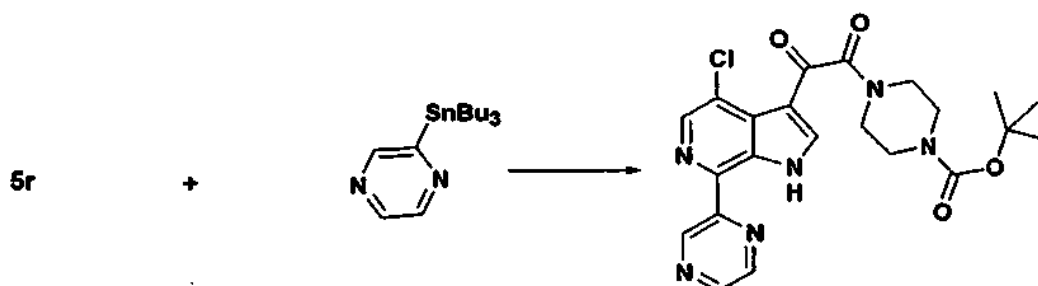
A una solución del intermedio 5q (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió CuCN (30 mg, 0,335 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (15 ml), se filtró con gravedad, y el filtrado se evaporó al vacío, proporcionando un residuo de color parduzco que es un intermedio ciano. Al residuo en DMF (1 ml) se le añadieron azida sódica (61 mg, 0,95 mmol) y cloruro de amonio (50 mg, 0,95 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una hora. Después, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (4 ml), se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento: % de B inicial = 20, % de B final = 80, Tiempo de gradiente = 15 min, Caudal = 40 ml/min, Columna: XTERRA C18 5  $\mu$ m 30 x 100 mm, Fracción de recolección: 11,26-11,71 min. El material era homogéneo por RMN  $^1$ H y HPLC, aunque el espectro de masas indicó un pico extra en  $(M+H)^+ = 431$ ; RMN  $^1$ H: (CD<sub>3</sub>OD) 8,41 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,47 (s a, 5H), 3,97-3,47 (m a, 8H); CL/EM: (EN+) m/z  $(M+H)^+ = 465, 467$ ; T<sub>r</sub> de HPLC = 1,937.

#### Ejemplo 164



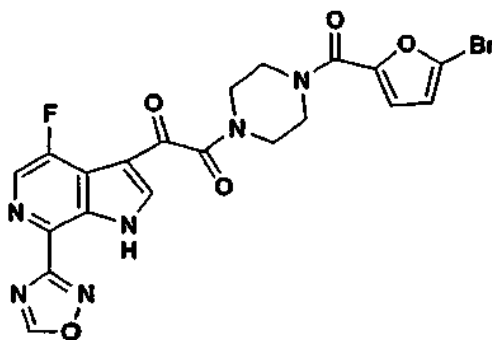
El Ejemplo 164 se preparó a partir del Intermedio 5a y el ácido 4-hidroxycarbonilfenil borónico, proporcionando 1-benzoil-4-[7-(4-hidroxycarbonilfenil)-4-azaindol-3-il]-oxoacetilpiperazina. EM m/z:  $(M+H)^+$  Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 497,18; observado 497,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,20 minutos (columna C).

#### Ejemplo 165



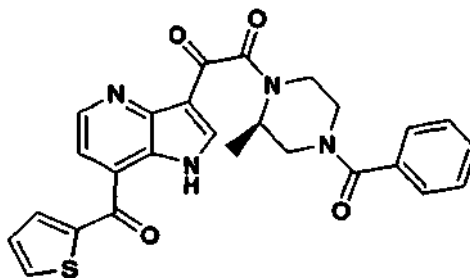
El compuesto del Ejemplo 165 se preparó de una manera similar al compuesto del Ejemplo 143 partiendo del intermedio 5r, pero a 125 °C durante 22 horas y purificación por cromatografía preparativa de capa fina (MeOH al 4%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN  $^1$ H: (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,85 (s, 1H), 9,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,6, 2,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,73 (m a, 2H), 3,56 (m a, 4H), 3,53 (m a, 2H), 1,48 (s, 9H); CL/EM: (EN+) m/z  $(M+H)^+ = 471, 473$ ; T<sub>r</sub> de HPLC = 1,690.

#### Ejemplo 167



El Intermedio 4m (0,098 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con clorhidrato de *N*-[5-(2-Bromofuroil)]piperazina (30 mg, 0,098 mmol), DEBPT (60 mg, 0,19 mmol) y base de Hunig (70  $\mu$ l, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que muestran el CL/EM: (EN<sup>+</sup>)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 518, 520 correcto se recogieron, se concentraron y se purificaron de nuevo usando un análisis por TLC preparativa (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,7 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,46 06 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,90-3,66 (m a, 8H).

#### Ejemplo 168



El Ejemplo 168, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(2-tienilcarbonil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina, se preparó a partir de una reacción de 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(metoximetilamino)carbonil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina y 2-tienil litio usando el mismo procedimiento que para la preparación del mismo I-64, 1-benzoyl-3-(R)-metil-4-[(7-(2-propinil)carbonil)-4-azaindol-3-il)-oxoacetil]piperazina. EM  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 487,14; observado 487,11. Tiempo de retención de HPLC: 1,31 minutos (columna A). 6 y en lo sucesivo en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones.

#### Biología

“ $\mu$ M” significa micromolar;

“ml” significa mililitro;

“ $\mu$ l” significa microlitro;

“mg” significa miligramo;

Los materiales y procedimientos experimentales usados para obtener los resultados presentados en las Tablas 1-5 se describen a continuación.

#### Células:

Producción de virus-línea celular de Riñón embrionario humano, 293, propagada en medio de Eagle Modificado por Dulbecco (Life Technologies, Gaithersburg, MD) que contiene suero Bovino fetal al 10% (FBS, Sigma, St. Louis, MO).

Infección por virus-línea celular epitelial humana, HeLa, que expresa los receptores de VIH-1 CD4 y CCR5 se propagó en medio de Eagle Modificado por Dulbecco (Life Technologies, Gaithersburg, MD) que contenía suero Bovino fetal al 10% (FBS, Sigma, St. Louis, MO) y se complementó con Geneticina 0,2 mg/ml (Life Technologies, Gaithersburg, MD) y Zeocina 0,4 mg/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA).

**Virus.** Se produjo virus indicador infeccioso de un solo ciclo co-transfectando células de Riñón embrionario humano 293 con un vector de expresión de ADN de envoltura de VIH-1 y un ADNc proviral que contenía una mutación de delección de la envoltura y el gen indicador de luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef de VIH-1 (Chen y

col, Ref. 41). Se realizaron transfecciones usando reactivo lipofectAMINE PLUS como se describe por el fabricante (Life Technologies, Gaithersburg, MD).

### Experimento

1. Se añadió el compuesto a células HeLa CD4 CCR5 sembradas en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 5 X 10<sup>4</sup> células por pocillo en 100 µl de Medio de Eagle Modificado por Dulbecco que contenía suero Bovino fetal al 10% a una concentración de <20 µM.
2. Se añadieron después 100 µl de virus indicador infeccioso de un solo ciclo en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco a las células sembradas en placas y compuesto a una multiplicidad de infección (MOI) aproximada de 0,01, dando como resultado un volumen final de 200 µl por pocillo y una concentración de compuesto final de <10 µM.
3. Se recogieron muestras 72 horas después de la infección.
4. La infección viral se supervisó midiendo la expresión de luciferasa de ADN viral en las células infectadas usando un kit de ensayo de gen indicador de luciferasa (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Se retiraron sobrenadantes celulares infectados y se añadieron 50 µl de Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (sin rojo fenol) y 50 µl de reactivo de ensayo de luciferasa reconstituido como se describe por el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) por pocillo. Después se cuantificó la actividad luciferasa midiendo la luminiscencia usando un contador de centelleo microbeta de Wallac.
5. El porcentaje de inhibición para cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje del observado para células infectadas en ausencia de compuesto y restando un valor determinado de este modo de 100.
6. Una CE<sub>50</sub> proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la presente invención. La concentración eficaz para inhibición al 50% (CE<sub>50</sub>) se calculó con el software de ajuste de curvas Xlfit de Microsoft Excel. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones diferentes usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE<sub>50</sub> para los compuestos se muestran en las Tablas 5-6. La Tabla 1 es la clave para los datos de las Tablas 5-6.

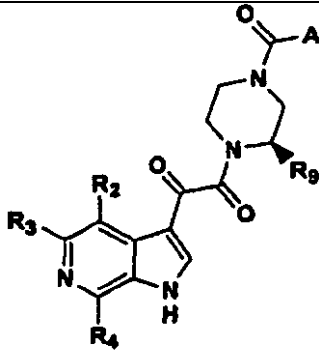
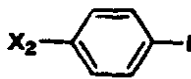
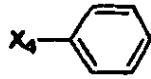
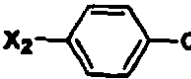
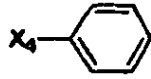
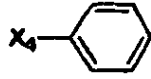
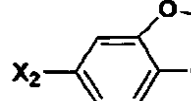
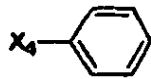
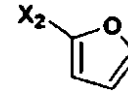
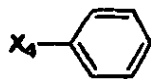
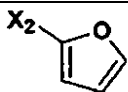
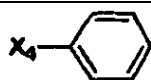
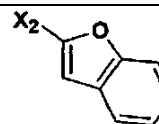
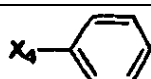
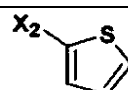
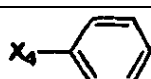
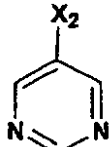
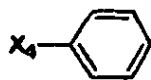
### Resultados

Tabla 4. Clave de Datos Biológicos para CE<sub>50</sub>

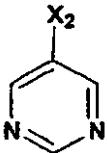
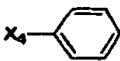
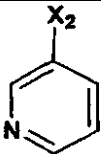
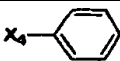
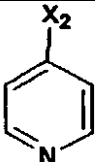
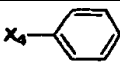
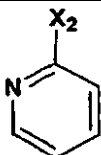
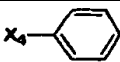
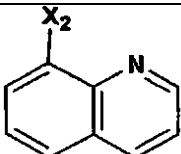
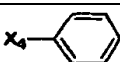
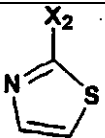
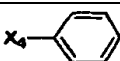
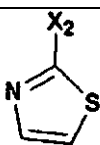
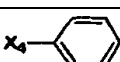
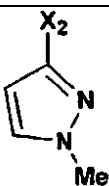
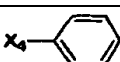
| Compuestos* con CE <sub>50</sub> >5 µM                                                                                                                                                                                                                                         | Compuestos con CE <sub>50</sub> >1µM pero <5 µM | Compuestos con CE <sub>50</sub> >50 nM pero no ensayado aún a concentraciones mayores | Compuestos con CE <sub>50</sub> < 1 µM |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Grupo C                                                                                                                                                                                                                                                                        | Grupo B                                         | Grupo A'                                                                              | Grupo A                                |
| * Algunos de estos compuestos pueden haberse ensayado a una concentración más baja que su CE <sub>50</sub> pero mostraron cierta capacidad para provocar inhibición y por lo tanto deberían evaluarse a una concentración más alta para determinar la CE <sub>50</sub> exacta. |                                                 |                                                                                       |                                        |

En las Tablas 5-9, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> etc. indica el punto de unión.

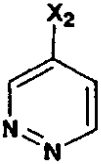
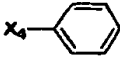
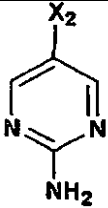
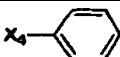
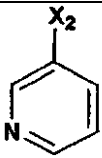
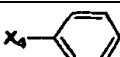
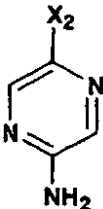
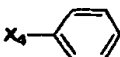
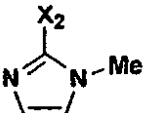
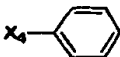
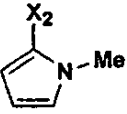
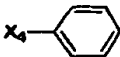
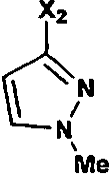
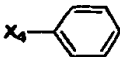
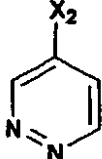
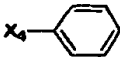
Tabla 5

| <div style="text-align: center;">  <p>Ejemplos</p> </div> |    |    |                                                                                     |     |                                                                                       |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Entrada de Tabla (Número de ejemplo)                                                                                                       | R2 | R3 | R4                                                                                  | R9  | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
| 1 (Ejemplo 1)                                                                                                                              | H  | H  |    | CH3 |    | A                                       |
| 2 (Ejemplo 2)                                                                                                                              | H  | H  |  | CH3 |  | A                                       |
| 4 (Ejemplo 4)                                                                                                                              | H  | H  |  | H   |  | A                                       |
| 5 (Ejemplo 5)                                                                                                                              | H  | H  |  | CH3 |  | A                                       |
| 6 (Ejemplo 6)                                                                                                                              | H  | H  |  | CH3 |  | A                                       |
| 7 (Ejemplo 7)                                                                                                                              | H  | H  |  | H   |  | A                                       |
| 8 (Ejemplo 8)                                                                                                                              | H  | H  |  | H   |  | A                                       |
| 9 (Ejemplo 9)                                                                                                                              | H  | H  |  | CH3 |  | A                                       |
| 10 (Ejemplo 16)                                                                                                                            | H  | H  |  | CH3 |  | A                                       |

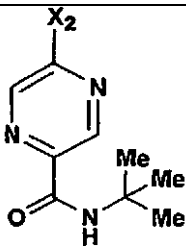
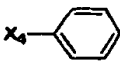
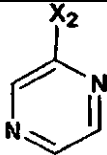
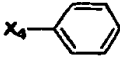
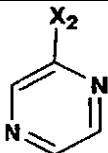
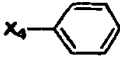
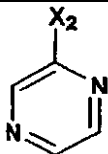
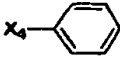
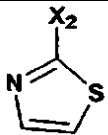
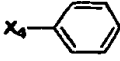
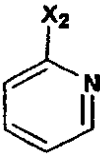
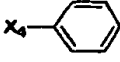
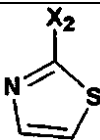
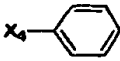
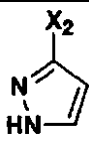
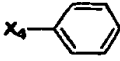
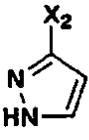
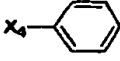
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9  | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 11 (Ejemplo 17)                         | H   | H  |    | H   |    | A                                       |
| 12 (Ejemplo 18)                         | H   | H  |    | CH3 |    | A                                       |
| 13 (Ejemplo 10)                         | H   | H  |    | H   |    | A                                       |
| 14 (Ejemplo 19)                         | H   | H  |  | H   |  | A                                       |
| 15 (Ejemplo 11)                         | H   | H  |  | H   |  | A'                                      |
| 16 (Ejemplo 20)                         | H   | H  |  | CH3 |  | A                                       |
| 17 (Ejemplo 21)                         | H   | H  |  | H   |  | A                                       |
| 18 (Ejemplo 22)                         | OMe | H  |  | H   |  | A                                       |

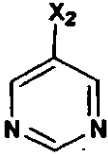
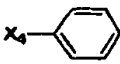
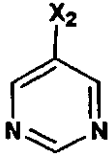
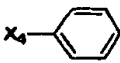
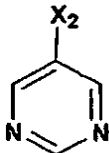
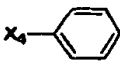
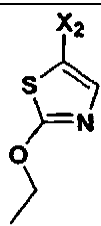
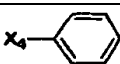
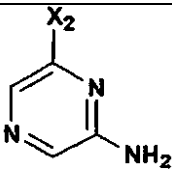
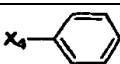
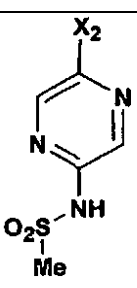
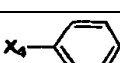
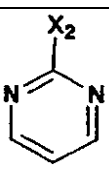
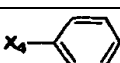
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 19 (Ejemplo 23)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 20 (Ejemplo 24)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 21 (Ejemplo 25)                         | OMe | H  |   | H  |    | A                                       |
| 22 (Ejemplo 26)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 23 (Ejemplo 27)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 24 (Ejemplo 28)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 25 (Ejemplo 29)                         | F   | H  |  | H  |  | A                                       |
| 26 (Ejemplo 30)                         | F   | H  |  | H  |  | A                                       |

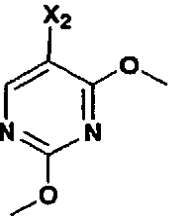
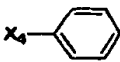
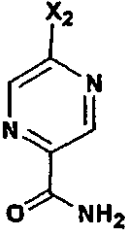
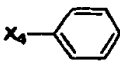
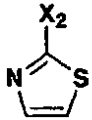
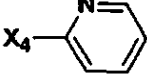
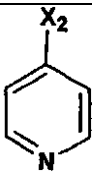
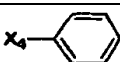
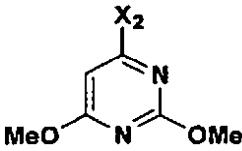
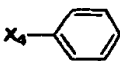
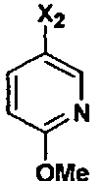
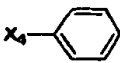
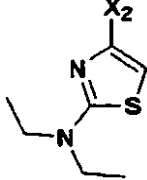
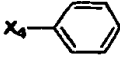
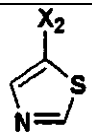
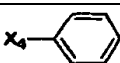
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 27 (Ejemplo 15)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 28 (Ejemplo 32)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 29 (Ejemplo 33)                         | H   | H  |   | Me |    | A                                       |
| 30 (Ejemplo 34)                         | H   | H  |  | H  |  | A                                       |
| 31 (Ejemplo 35)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 32 (Ejemplo 36)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 33 (Ejemplo 37)                         | F   | H  |  | Me |  | A                                       |
| 34 (Ejemplo 38)                         | F   | H  |  | H  |  | A                                       |
| 35 (Ejemplo 39)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |

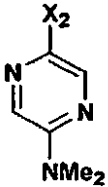
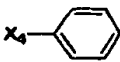
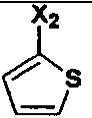
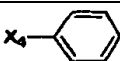
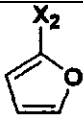
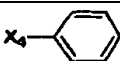
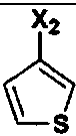
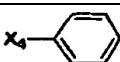
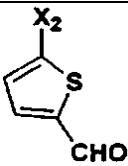
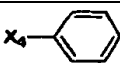
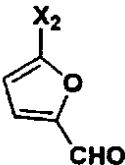
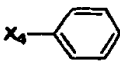
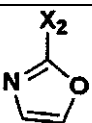
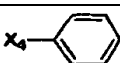
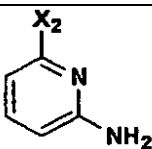
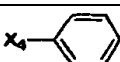
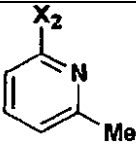
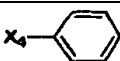
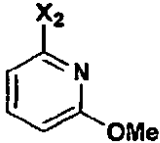
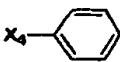
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 36 (Ejemplo 40)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 37 (Ejemplo 41)                         | F   | H  |    | Me |    | A                                       |
| 38 (Ejemplo 42)                         | F   | H  |    | H  |    | A                                       |
| 41 (Ejemplo 45)                         | OMe | H  |   | H  |   | A                                       |
| 42 (Ejemplo 46)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 43 (Ejemplo 47)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 45 (Ejemplo 49)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |

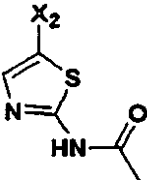
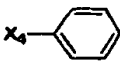
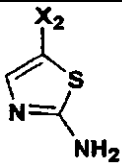
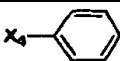
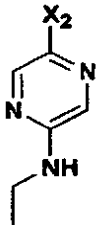
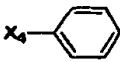
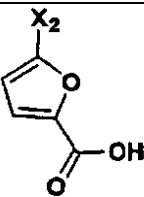
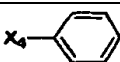
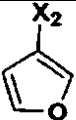
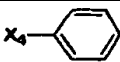
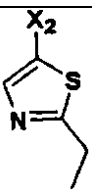
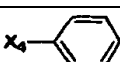
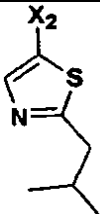
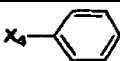
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 46 (Ejemplo 13)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 47 (Ejemplo 55)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 48 (Ejemplo 50)                         | OMe | H  |   | H  |   | A                                       |
| 49 (Ejemplo 14)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 50 (Ejemplo 68)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 51 (Ejemplo 69)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 52 (Ejemplo 70)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 53 (Ejemplo 71)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |

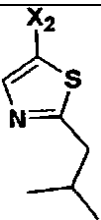
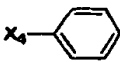
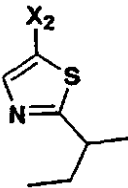
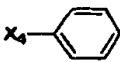
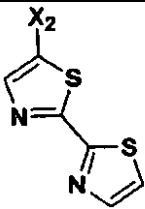
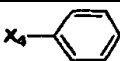
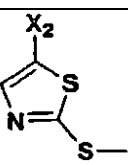
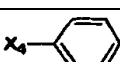
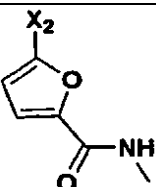
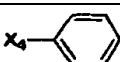
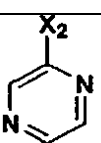
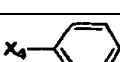
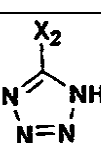
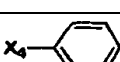
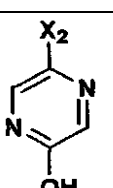
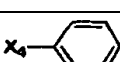
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 54 (Ejemplo 72)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 55 (Ejemplo 82)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 56 (Ejemplo 73)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 57 (Ejemplo 83)                         | OMe | H  |   | H  |    | A                                       |
| 58 (Ejemplo 84)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 59 (Ejemplo 85)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 60 (Ejemplo 74)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 61 (Ejemplo 75)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 62 (Ejemplo 76)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 63 (Ejemplo 77)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |

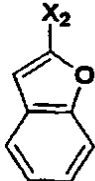
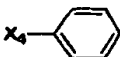
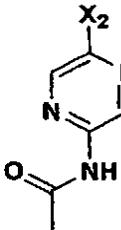
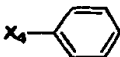
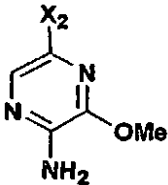
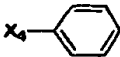
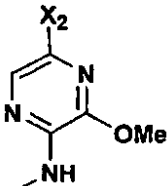
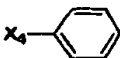
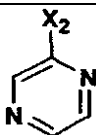
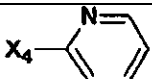
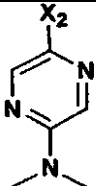
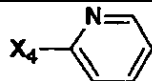
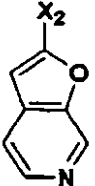
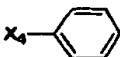
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 64 (Ejemplo 78)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 65 (Ejemplo 80)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 66 (Ejemplo 79)                         | OMe | H  |   | H  |    | A                                       |
| 67 (Ejemplo 87)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 68 (Ejemplo 81)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 69 (Ejemplo 88)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 70 (Ejemplo 89)                         | H   | H  |  | H  |  | A                                       |

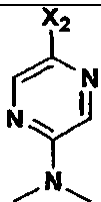
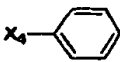
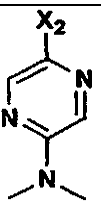
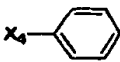
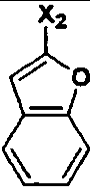
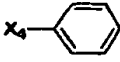
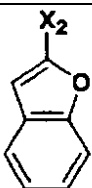
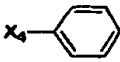
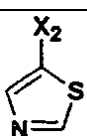
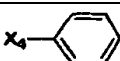
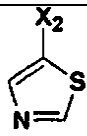
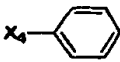
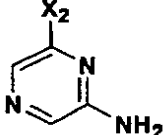
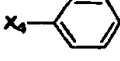
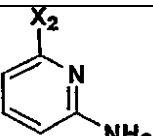
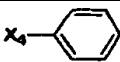
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 71 (Ejemplo 90)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 72 (Ejemplo 91)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 72 (Ejemplo 92)                         | OMe | H  |   | H  |    | A                                       |
| 73 (Ejemplo 93)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 74 (Ejemplo 94)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 75 (Ejemplo 95)                         | F   | H  |  | H  |  | A                                       |
| 76 (Ejemplo 96)                         | Cl  | H  |  | H  |  | A                                       |
| 77 (Ejemplo 97)                         | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |

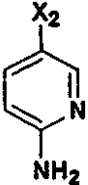
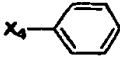
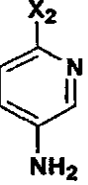
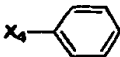
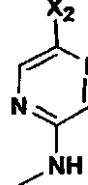
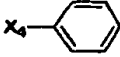
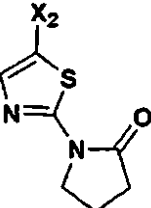
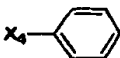
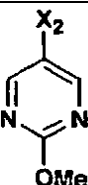
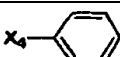
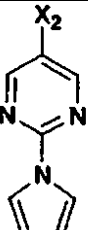
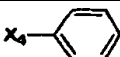
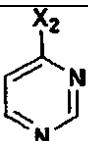
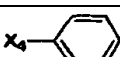
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 78 (Ejemplo 98)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 79 (Ejemplo 99)                         | OMe | H  |    | H  |    | A                                       |
| 80 (Ejemplo 100)                        | OMe | H  |   | H  |    | A                                       |
| 81 (Ejemplo 101)                        | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 82 (Ejemplo 102)                        | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 83 (Ejemplo 103)                        | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |
| 84 (Ejemplo 104)                        | OMe | H  |  | H  |  | A                                       |

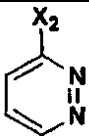
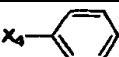
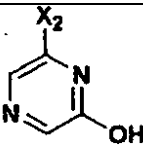
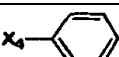
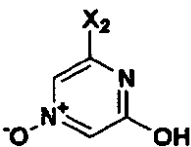
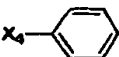
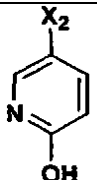
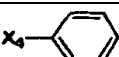
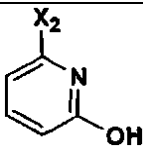
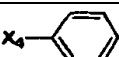
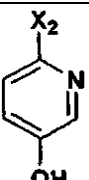
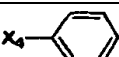
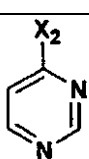
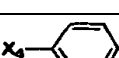
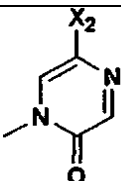
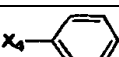
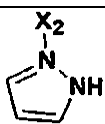
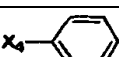
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2 | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 85 (Ejemplo 105)                        | H  | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 86 (Ejemplo 106)                        | H  | H  |    | (S)-Me |    | A                                       |
| 87 (Ejemplo 107)                        | H  | H  |   | (R)-Me |    | A                                       |
| 88 (Ejemplo 108)                        | H  | H  |  | (S)-Me |  | A                                       |
| 89 (Ejemplo 109)                        | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 90 (Ejemplo 110)                        | H  | H  |  | (S)-Me |  | A                                       |
| 91 (Ejemplo 111)                        | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 92 (Ejemplo 112)                        | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |

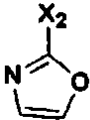
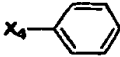
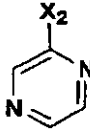
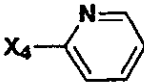
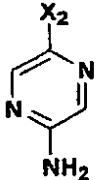
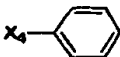
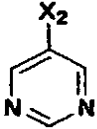
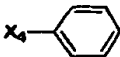
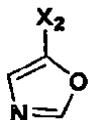
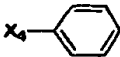
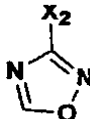
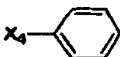
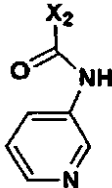
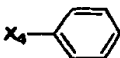
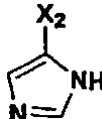
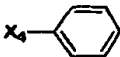
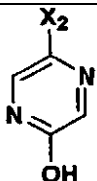
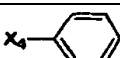
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 93 (Ejemplo 113)                        | H   | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 94 (Ejemplo 114)                        | H   | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 95 (Ejemplo 115)                        | OMe | H  |   | H      |    | A                                       |
| 96 (Ejemplo 116)                        | OMe | H  |  | H      |  | A                                       |
| 97 (Ejemplo 117)                        | OMe | H  |  | H      |  | A                                       |
| 98 (Ejemplo 118)                        | OMe | H  |  | H      |  | A                                       |
| 99 (Ejemplo 119)                        | OMe | H  |  | H      |  |                                         |

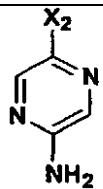
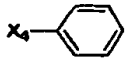
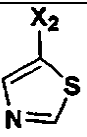
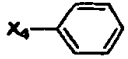
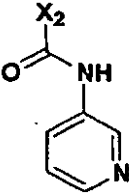
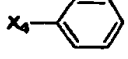
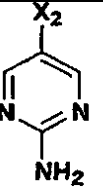
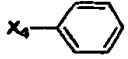
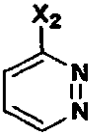
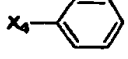
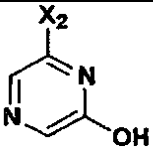
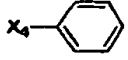
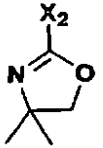
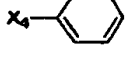
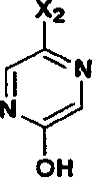
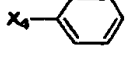
(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 100 (Ejemplo 120)                       | OMe | H  |    | H      |    |                                         |
| 101 (Ejemplo 121)                       | H   | H  |    | (R)-Me |    |                                         |
| 102 (Ejemplo 121-2)                     | H   | H  |    | (R)-Me |    |                                         |
| 103 (Ejemplo 122)                       | H   | H  |   | (R)-Me |    |                                         |
| 104 (Ejemplo 123)                       | H   | H  |  | (R)-Me |  |                                         |
| 105 (Ejemplo 124)                       | H   | H  |  | (R)-Me |  |                                         |
| 106 (Ejemplo 125)                       | F   | H  |  | H      |  |                                         |
| 107 (Ejemplo 138)                       | OMe | H  |  | H      |  |                                         |
| 108 (Ejemplo 139)                       | Br  | H  |  | (R)-Me |  |                                         |

(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2 | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 109 (Ejemplo 140)                       | F  | H  |    | H      |    |                                         |
| 110 (Ejemplo 141)                       | F  | H  |    | (R)-Me |    |                                         |
| 111                                     |    |    |                                                                                     |        |                                                                                       |                                         |
| 112 (Ejemplo 143)                       | Cl | H  |    | H      |    |                                         |
| 113 (Ejemplo 144)                       | Cl | H  |   | H      |   |                                         |
| 114 (Ejemplo 145)                       | F  | H  |  | H      |  |                                         |
| 115 (Ejemplo 146)                       | F  | H  |  | H      |  |                                         |
| 116 (Ejemplo 147)                       | F  | H  |  | H      |  |                                         |
| 117 (Ejemplo 148)                       | F  | H  |  | H      |  |                                         |
| 118 (Ejemplo 149)                       | Cl | H  |  | H      |  |                                         |

(continuación)

| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 119 (Ejemplo 150)                       | H   | H  |    | (R)-Me |    |                                         |
| 120 (Ejemplo 151)                       | OMe | H  |    | H      |    |                                         |
| 121 (Ejemplo 152)                       | Cl  | H  |    | H      |    |                                         |
| 122 (Ejemplo 153)                       | H   | H  |  | (R)-Me |  |                                         |
| 123 (Ejemplo 154)                       | F   | H  |  | H      |  |                                         |
| 124 (Ejemplo 155)                       | OMe | H  |  | H      |  |                                         |
| 125 (Ejemplo 156)                       | OMe | H  |  | H      |  |                                         |
| 126 (Ejemplo 157)                       | H   | H  |  | (R)-Me |  |                                         |

(continuación)

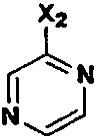
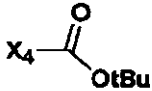
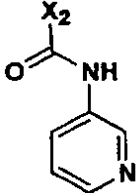
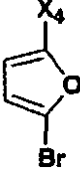
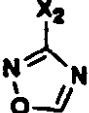
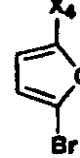
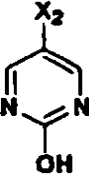
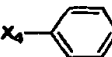
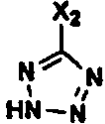
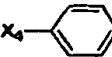
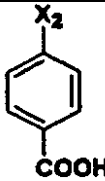
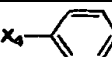
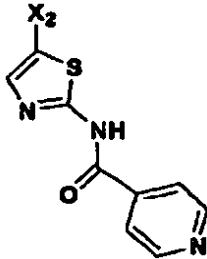
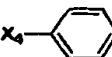
| Entrada de Tabla<br>(Número de ejemplo) | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-----------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 127 (Ejemplo 165)                       | Cl  | H  |    | H      |    |                                         |
| 128 (Ejemplo 166)                       | F   | H  |    | H      |    |                                         |
| 129 (Ejemplo 167)                       | F   | H  |    | H      |    |                                         |
| 130 (Ejemplo 162)                       | H   | H  |   | (R)-Me |   |                                         |
| 131 (Ejemplo 163)                       | Cl  | H  |  | H      |  |                                         |
| 132 (Ejemplo 164)                       | H   | H  |  | (R)Me  |  |                                         |
| 133 (Ejemplo 169)                       | OMe | H  |  | H      |  |                                         |

Tabla 6

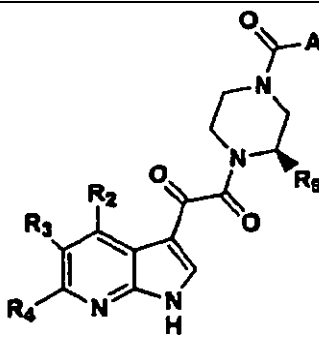
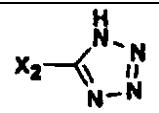
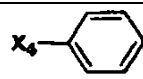
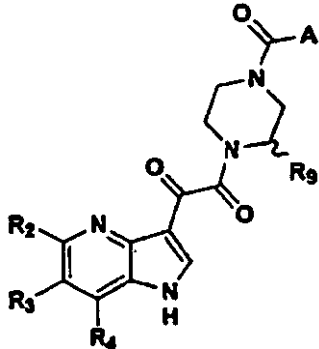
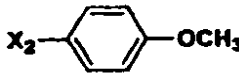
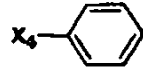
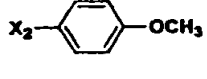
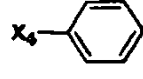
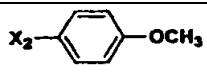
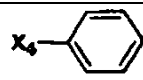
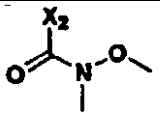
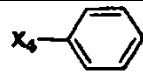
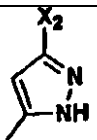
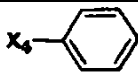
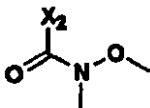
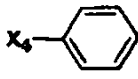
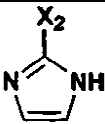
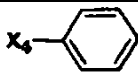
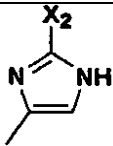
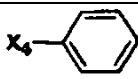
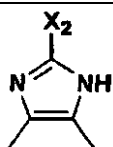
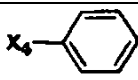
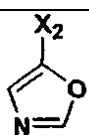
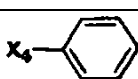
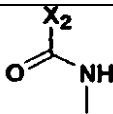
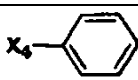
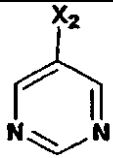
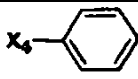
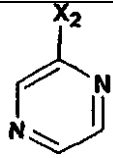
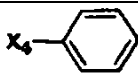
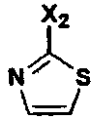
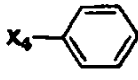
|  |     |    |                                                                                   |     |                                                                                     |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Ejemplo 56                                                                        |     |    |                                                                                   |     |                                                                                     |                                         |
| Entrada de Tabla (Número de Ejemplo)                                              | R 2 | R3 | R4                                                                                | R9  | A                                                                                   | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
| 1 (Ejemplo 56)                                                                    | H   | H  |  | CH3 |  | B                                       |

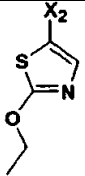
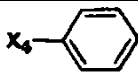
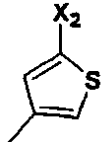
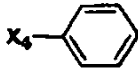
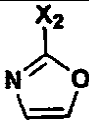
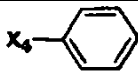
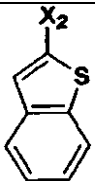
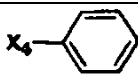
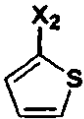
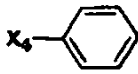
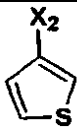
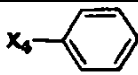
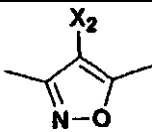
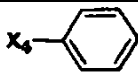
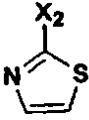
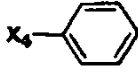
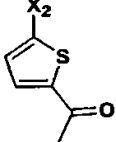
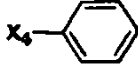
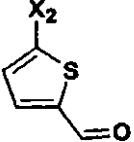
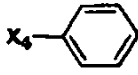
Tabla 7

|  |    |    |                                                                                     |         |                                                                                       |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Entrada de Tabla (Ejemplo N°)                                                       | R2 | R3 | R4                                                                                  | R9      | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
| 1 (Ejemplo 65)                                                                      | H  | H  |  | H       |  | A                                       |
| 2 (Ejemplo 66)                                                                      | H  | H  |  | (S)-CHa |  | A                                       |
| 3 (Ejemplo 67)                                                                      | H  | H  |  | (R)-Me  |  | A                                       |
| 4 Ejemplo (57)                                                                      | H  | H  |  | (R)-Me  |  | A                                       |

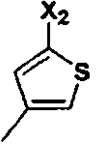
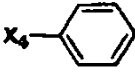
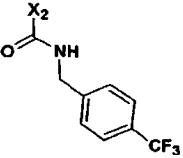
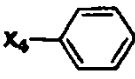
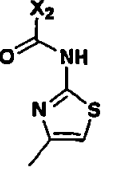
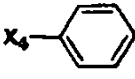
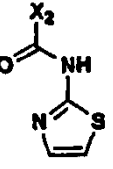
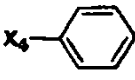
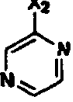
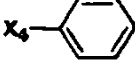
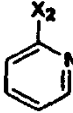
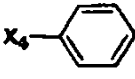
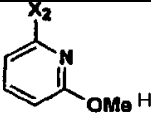
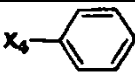
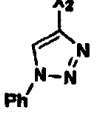
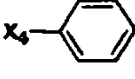
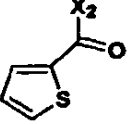
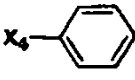
(continuación)

| Entrada de Tabla (Ejemplo N°) | R2 | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-------------------------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 6 (Ejemplo 64)                | Cl | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 7 (Ejemplo 58)                | Cl | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 8 (Ejemplo 60)                | Cl | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 9 (Ejemplo 61)                | Cl | H  |   | (R)-Me |    | A                                       |
| 10 (Ejemplo 62)               | Cl | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 11 (Ejemplo 63)               | Cl | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 12 (Ejemplo 59)               | Cl | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 13 (Ejemplo 51)               | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 14 (Ejemplo 52)               | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 15 (Ejemplo 53)               | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |

(continuación)

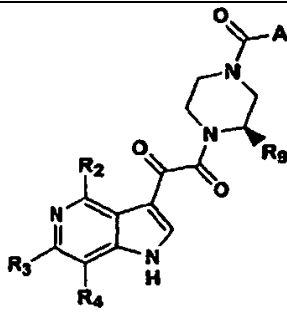
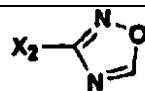
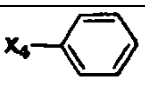
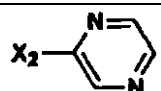
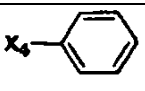
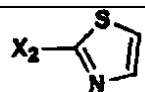
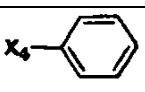
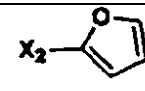
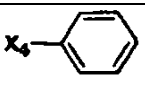
| Entrada de Tabla (Ejemplo N°) | R2 | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-------------------------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 16 (Ejemplo 54)               | H  | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 17 (Ejemplo 86)               | H  | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 18 (Ejemplo 126)              | H  | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 19 (Ejemplo 127)              | H  | H  |   | (R)-Me |    | A                                       |
| 20 (Ejemplo 128)              | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 21 (Ejemplo 129)              | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 22 (Ejemplo 130)              | H  | H  |  | (R)-Me |  | A                                       |
| 23 (Ejemplo 131)              | H  | H  |  | H      |  | A                                       |
| 24 (Ejemplo 132)              | H  | H  |  | H      |  | A                                       |
| 25 (Ejemplo 133)              | H  | H  |  | H      |  | A                                       |

(continuación)

| Entrada de Tabla (Ejemplo N°) | R2 | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     | Grupo de CE <sub>50</sub> de la Tabla 1 |
|-------------------------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 26 (Ejemplo 134)              | H  | H  |    | H      |    | A                                       |
| 27 (Ejemplo 135)              | H  | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 28 (Ejemplo 136)              | H  | H  |    | (R)-Me |    | A                                       |
| 29 (Ejemplo 137)              | H  | H  |   | (R)-Me |   | A                                       |
| 30 (Ejemplo 158)              | H  | H  |  | H      |  | A                                       |
| 31 (Ejemplo 159)              | H  | H  |  | H      |  | A                                       |
| 32 (Ejemplo 160)              | H  | H  |  | H      |  | A                                       |
| 33 (Ejemplo 161)              | H  | H  |  | H      |  | A                                       |
| 37 (Ejemplo 168)              | H  | H  |  | H      |  | A                                       |

Los inhibidores de 5-aza mostrados en la Tabla 8 pueden prepararse a partir de intermedios 1a o 2s o los intermedios de 7-desbromo-7-cloro correspondientes que se preparan de forma análoga y los procedimientos en el presente documento o usando otros procedimientos descritos en el presente documento.

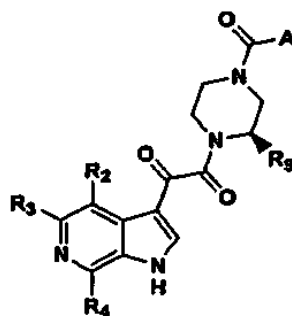
Tabla 8

| <div style="text-align: center;">  <p>Inhibidores de 5-aza</p> </div> |     |    |                                                                                     |    |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Entrada de<br>Tabla (Número<br>de Ejemplo)                                                                                                             | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
| 1                                                                                                                                                      | MeO | H  |    | H  |    |
| 2                                                                                                                                                      | MeO | H  |   | H  |   |
| 3                                                                                                                                                      | MeO | H  |  | H  |  |
| 4                                                                                                                                                      | MeO | H  |  | H  |  |

Los compuestos de la Tabla 9 ejemplifican algunos de los muchos inhibidores adicionales que podrían prepararse usando metodología contenida en el presente documento o ejemplificada en la preparación de los compuestos en la Tabla 5.

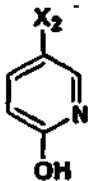
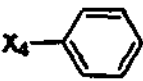
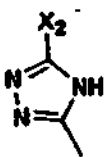
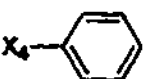
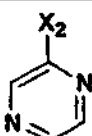
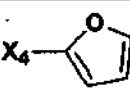
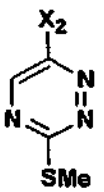
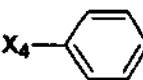
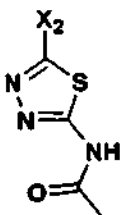
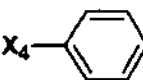
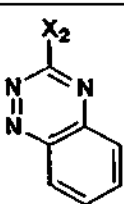
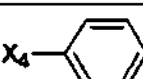
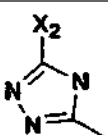
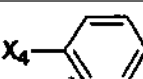
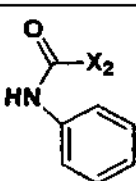
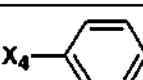
5

Tabla 9

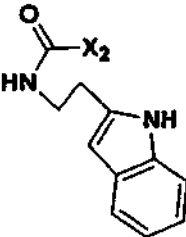
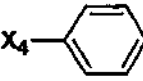
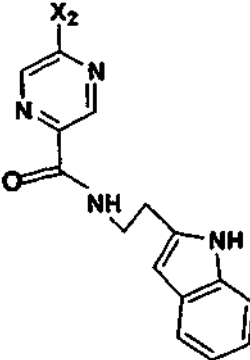
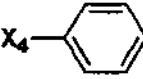
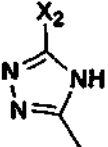
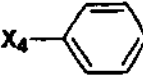
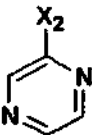
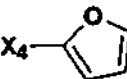
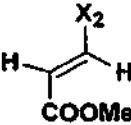
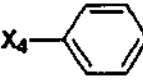
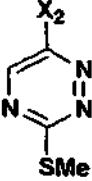
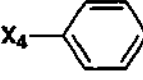
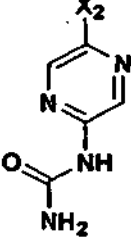
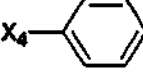


Inhibidores adicionales

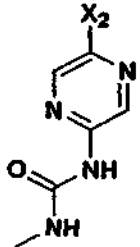
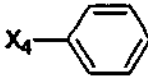
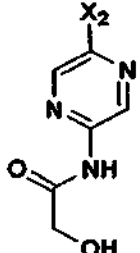
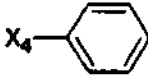
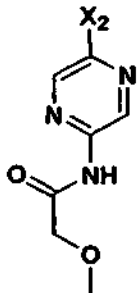
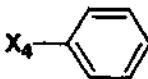
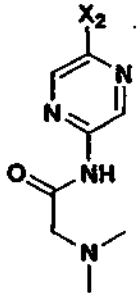
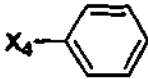
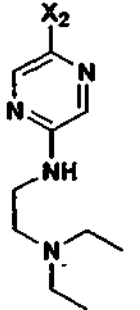
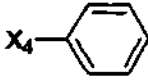
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | F   | H  |    | H  |    |
|  | Cl  | H  |    | H  |    |
|  | F   | H  |   | H  |    |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | F   | H  |  | H  |  |
|  | F   | H  |  | H  |  |

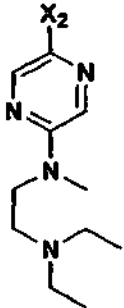
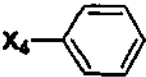
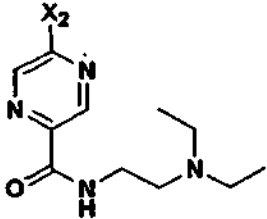
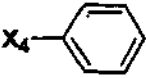
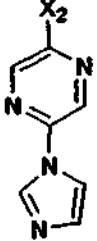
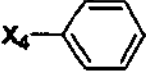
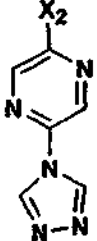
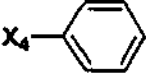
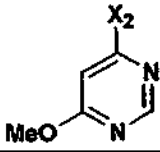
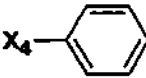
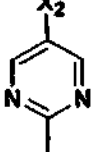
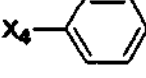
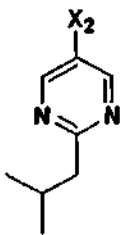
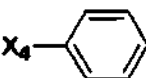
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | F   | H  |    | H      |    |
|  | OMe | H  |    | H      |    |
|  | F   | H  |  | H      |  |
|  | Cl  | H  |  | H      |  |
|  | Cl  | H  |  | (R)-Me |  |
|  | F   | H  |  | H      |  |
|  | OMe | H  |  | H      |  |

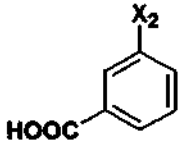
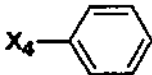
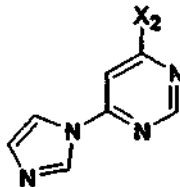
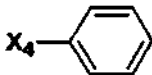
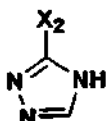
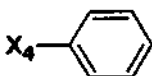
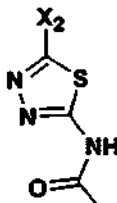
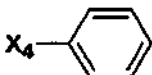
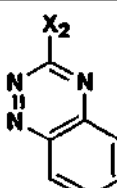
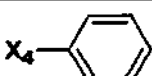
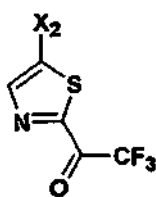
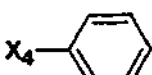
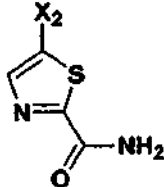
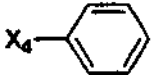
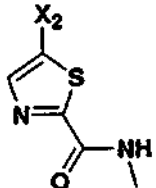
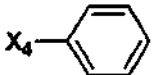
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |    |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | UMe | H  |  | H  |  |

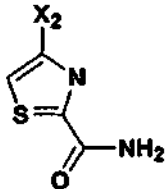
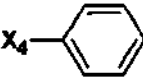
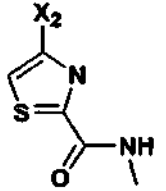
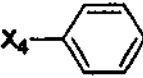
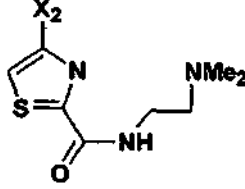
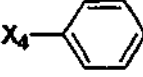
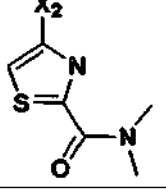
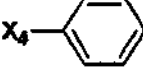
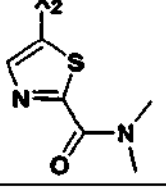
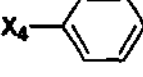
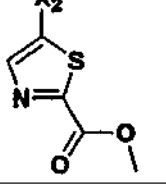
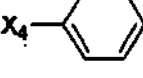
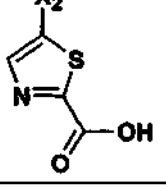
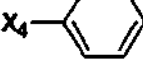
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |   |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

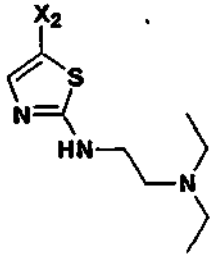
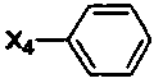
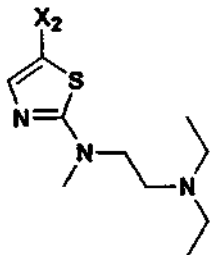
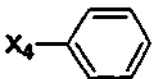
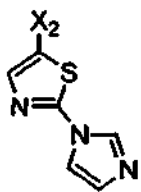
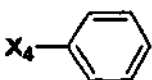
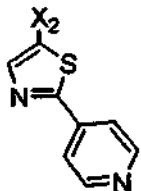
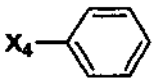
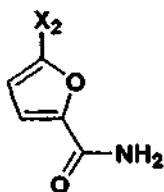
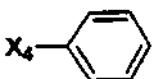
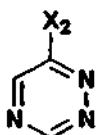
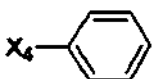
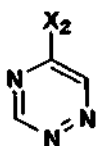
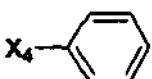
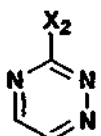
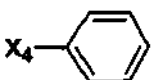
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9     | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | H   | H  |    | (R)-Me |    |
|  | OMe | H  |    | H      |    |
|  | OMe | H  |    | H      |    |
|  | OMe | H  |   | H      |    |
|  | OMe | H  |  | H      |  |
|  | OMe | H  |  | H      |  |
|  | OMe | H  |  | H      |  |
|  | OMe | H  |  | H      |  |

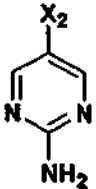
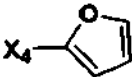
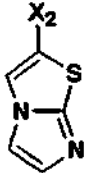
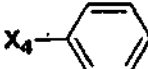
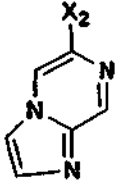
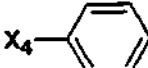
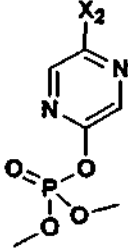
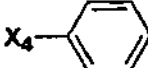
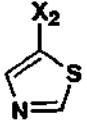
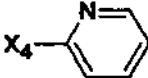
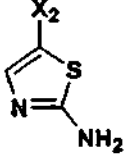
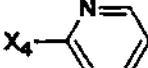
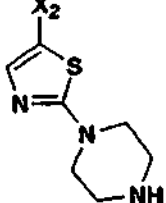
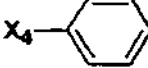
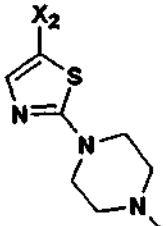
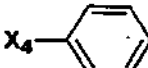
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

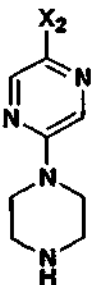
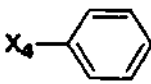
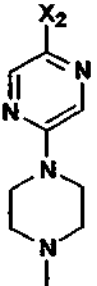
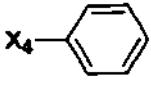
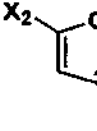
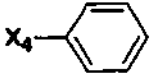
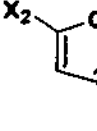
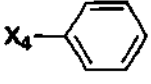
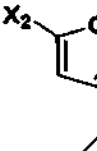
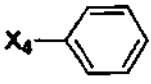
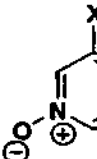
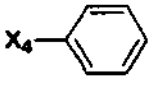
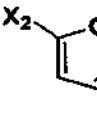
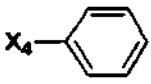
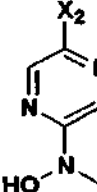
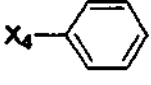
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |    |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | F   | H  |  | H  |  |
|  | F   | H  |  | H  |  |
|  | F   | H  |  | H  |  |

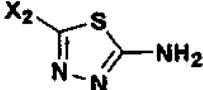
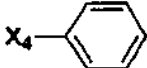
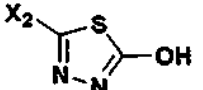
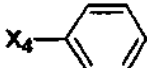
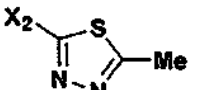
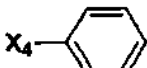
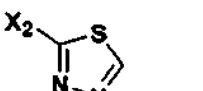
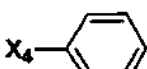
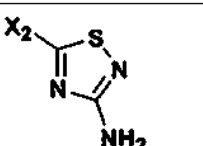
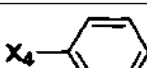
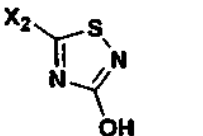
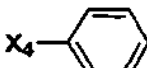
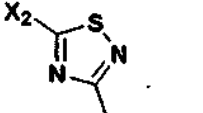
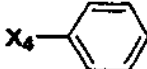
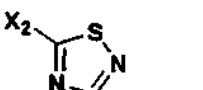
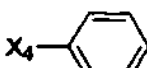
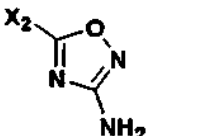
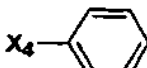
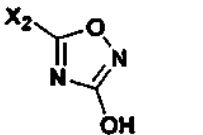
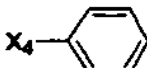
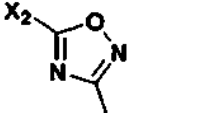
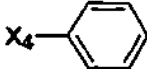
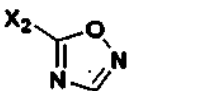
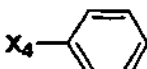
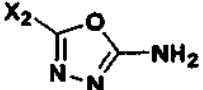
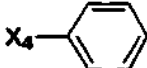
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |   |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |   |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

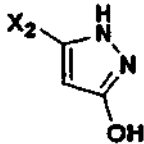
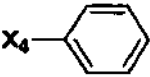
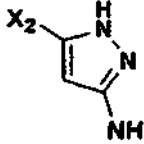
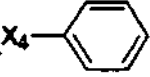
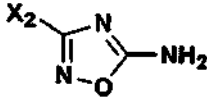
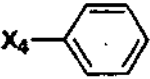
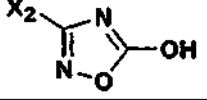
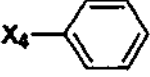
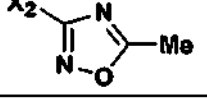
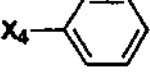
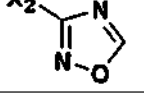
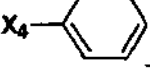
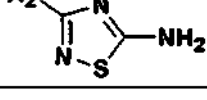
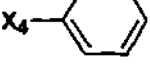
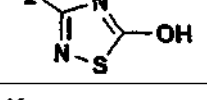
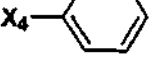
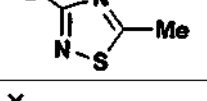
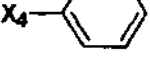
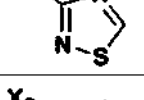
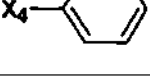
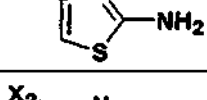
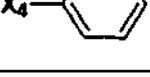
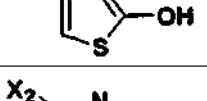
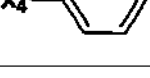
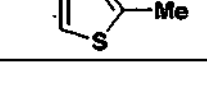
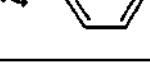
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | UMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | UMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |   |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | UMe | H  |  | H  |  |

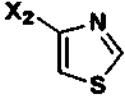
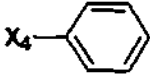
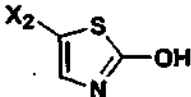
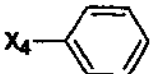
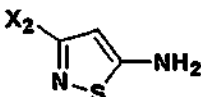
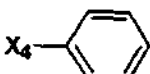
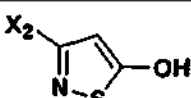
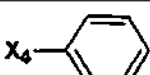
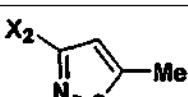
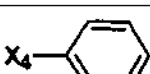
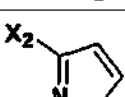
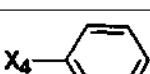
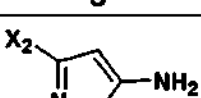
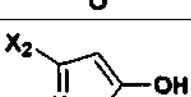
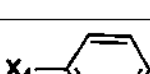
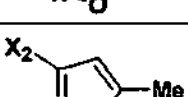
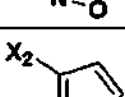
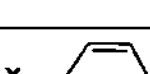
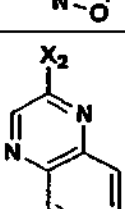
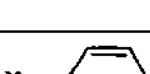
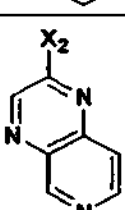
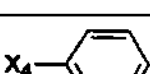
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4 | R9 | A |
|--|-----|----|----|----|---|
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |

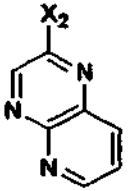
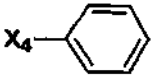
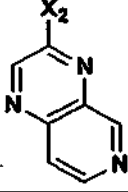
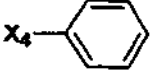
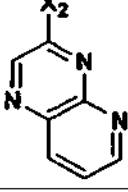
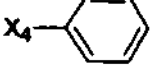
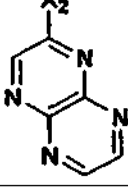
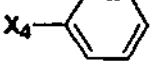
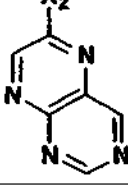
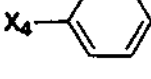
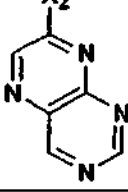
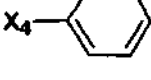
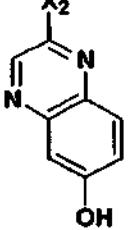
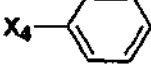
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |   |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

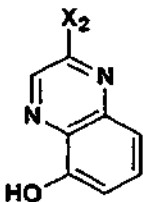
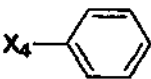
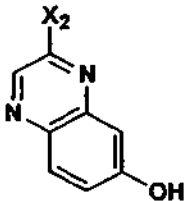
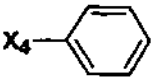
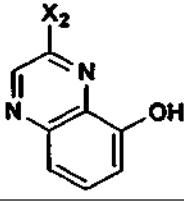
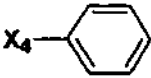
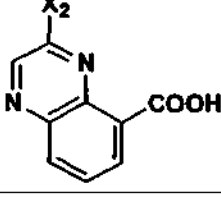
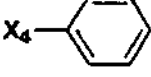
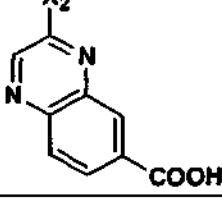
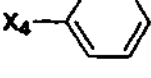
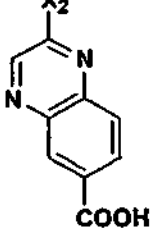
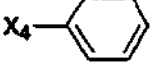
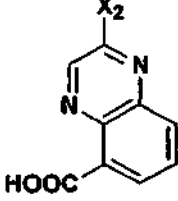
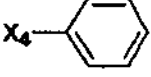
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |   |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

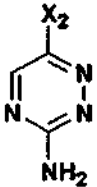
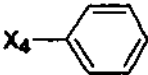
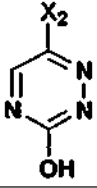
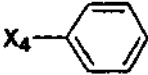
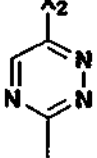
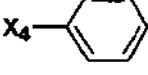
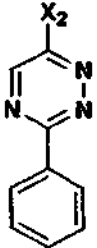
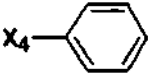
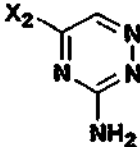
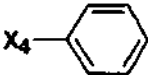
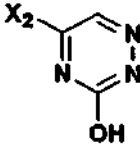
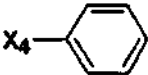
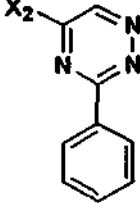
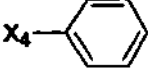
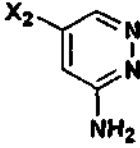
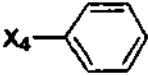
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

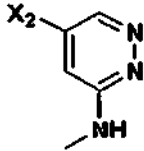
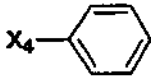
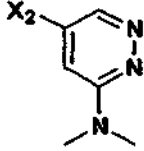
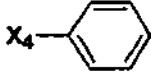
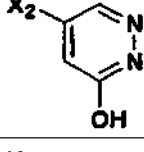
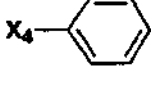
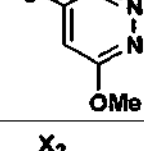
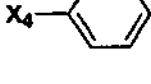
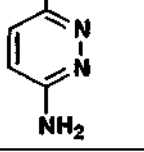
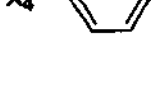
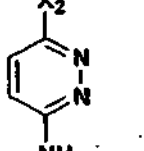
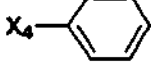
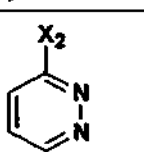
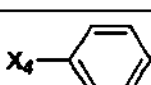
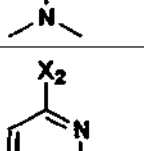
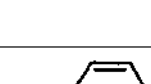
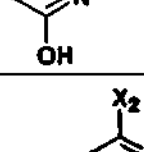
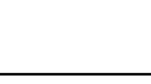
(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |    |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |   |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

(continuación)

|  | R2  | R3 | R4                                                                                  | R9 | A                                                                                     |
|--|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |    | H  |    |
|  | OMe | H  |   | H  |    |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |
|  | OMe | H  |  | H  |  |

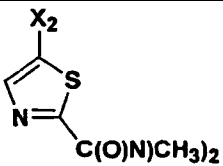
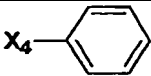
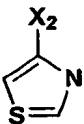
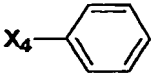
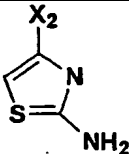
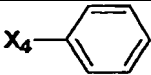
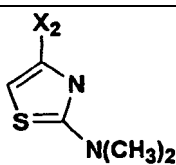
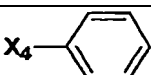
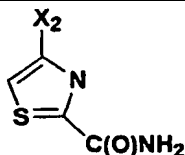
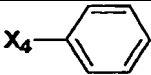
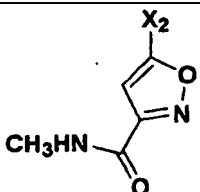
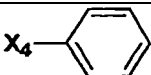
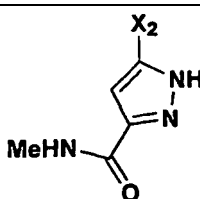
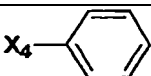
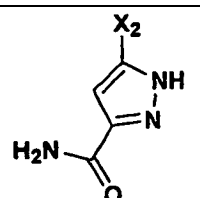
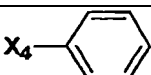
|  | R2  | R3 | R4 | R9 | A |
|--|-----|----|----|----|---|
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |
|  | OMe | H  |    | H  |   |

Los inhibidores de la Tabla 10 podrían prepararse usando procedimientos análogos que se demostró que preparan los ejemplos de la Tabla 7.

Tabla 10

| <p>Otros inhibidores</p> |    |    |    |    |   |
|--------------------------|----|----|----|----|---|
| Entrada de Tabla         | R2 | RS | R4 | R9 | A |
| 1                        | H  | H  |    | Hs |   |

(continuación)

|   |   |   |                                                                                     |   |                                                                                       |
|---|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | H | H |   | H |    |
| 3 | H | H |    | H |    |
| 4 | H | H |    | H |    |
| 5 | H | H |    | H |    |
| 6 | H | H |  | H |  |
| 7 | H | H |  | H |  |
| 8 | H | H |  | H |  |
| 9 | H | H |  | H |  |

Se descubrió que todos los compuestos de la Tabla 11 a continuación eran muy potentes en el ensayo descrito anteriormente usando el % de inhibición como un criterio. En la Tabla 11, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub>, etc. indica el punto de unión. La gran mayoría de los compuestos mostraron más de 98% de inhibición a una concentración de 10 μM. Los datos a 10 μM se calcularon de la siguiente manera:

5

Procedimiento para extrapolar % de inhibición a 10

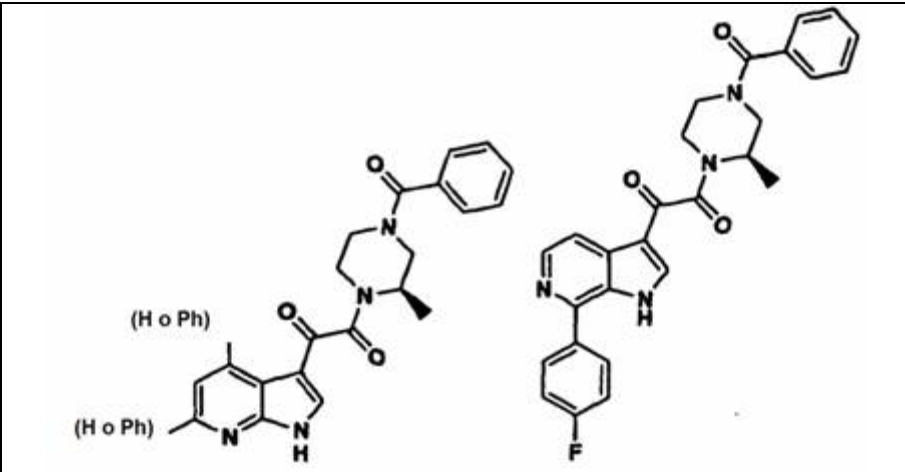
Se descubrió que todos los compuestos de la Tabla 11 a continuación eran muy potentes en el ensayo descrito anteriormente usando el % de inhibición como un criterio. En la Tabla 8 X2, X4 etc. indica el punto de unión. La amplia mayoría de los compuestos mostró más del 98% de inhibición a una concentración de 10 mM. Los datos a 10 mM se calcularon de la siguiente manera:

Procedimiento para extrapolar el % de inhibición a 10  $\mu$ M

Los datos de la Tabla 11 se obtuvieron usando los procedimientos generales anteriores y por los siguientes procedimientos. No se presentan datos para todos los compuestos puesto que se presentan datos para todos los compuestos por el procedimiento alternativo en la Tabla 5. El porcentaje de inhibición para cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en células infectadas en presencia de compuesto como un porcentaje del observado para células infectadas en ausencia de compuesto y restando un valor determinado de este modo de 100. Para compuestos ensayados a concentraciones menores de 10  $\mu$ M, el porcentaje de inhibición a 10  $\mu$ M se determinó por extrapolación usando la característica de ajuste de curva de XLfit del software de hoja de cálculo Microsoft Excel. Se obtuvieron curvas de 10 puntos de datos (% de inhibición determinado a 10 concentraciones de compuestos) usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo XLfit 205:  $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$ ), en el que, A = y mínimo, B = y máximo, C =  $\log CE_{50}$ , D = factor de pendiente, y x e y son valores de datos conocidos. Se realizaron extrapolaciones con los parámetros A y B desbloqueados.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son todos potentes inhibidores antivirales basados en este ensayo.

Tabla 11

|  |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Intermedio 8                                                                        | Ejemplo 1                     |
| Nº de Compuesto                                                                     | % de inhibición medio a 10 mM |
| Intermedio 8                                                                        | 85%                           |
| Ejemplo 1                                                                           | 56%                           |

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

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona adicionalmente un procedimiento para tratar 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 comprenda un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

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

5 Cuando se administran por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido alginico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y edulcorantes/agentes saporíferos conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, 10 estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

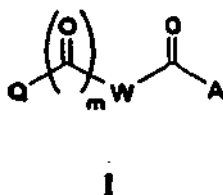
15 Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con técnica conocida, usando diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro sódico isotónica, o agentes de dispersión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

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

25 El esquema 41a representa metodología para convertir un ácido carboxílico a una alquil cetona. Los intermedios de alquil cetona pueden convertirse después a pirazoles o isoxazoles tras reacción con hidrazinas o hidroxilaminas, respectivamente.

## REIVINDICACIONES

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



en la que:

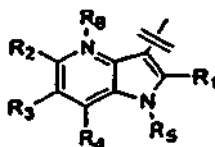
5 Q es



y entonces R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metoxi; y

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

o Q es:



10

y R<sup>2</sup> es halógeno o hidrógeno y R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es B;

B está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo sustituido, heteroarilo sustituido y C(O)R<sup>7</sup> en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido y fenilo está sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

15 F está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), tioalcoxi (C<sub>1-6</sub>), ciano, halógeno, carbonilo, bencilo, -NR<sup>42</sup>C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>42</sup>C(O)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NR<sup>42</sup>C(O)-arilo, -NR<sup>42</sup>C(O)-heteroarilo, -NR<sup>42</sup>C(O)-heteroalíclico, un N-amido cíclico, -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-arilo, -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-heteroalíclico, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, alquil (C<sub>1-6</sub>)C(O)NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, C(O)NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, NHC(O)NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, OC(O)NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, NHC(O)OR<sup>54</sup>, alquil (C<sub>1-6</sub>)NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, COOR<sup>54</sup> y alquil (C<sub>1-6</sub>)COOR<sup>54</sup> en la que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

20 G está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), tioalcoxi (C<sub>1-6</sub>), tioariloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, bencilo, -NR<sup>48</sup>(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>48</sup>C(O)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NR<sup>48</sup>C(O)-arilo, -NR<sup>48</sup>C(O)-heteroarilo, -NR<sup>48</sup>C(O)-heteroalíclico, un N-amido cíclico, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-arilo, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-heteroarilo, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-heteroalíclico, sulfonilo, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, (C<sub>1-6</sub>)alquilo C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, NHC(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, OC(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, NHC(O)OR<sup>54</sup>, alquil (C<sub>1-6</sub>)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, COOR<sup>54</sup> y alquil (C<sub>1-6</sub>)COOR<sup>54</sup>;

25 R<sup>1</sup> es hidrógeno;

30 m es 2;

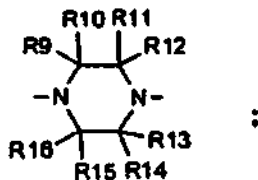
R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>6</sup> no existe;

35 R<sup>7</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

A está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que heteroarilo es piridinilo, furanilo o tienilo; y dicho fenilo o dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos de amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo o halógeno iguales o diferentes;

-W- es



5

cada uno de R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es hidrógeno; y

cada uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno o metilo con la condición de que sólo uno sea metilo;

10 R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroarilo o un anillo heteroalíclico que puede contener hasta 2 heteroátomos más seleccionados entre N, O, S(O)<sub>m'</sub>, en la que m' es 0, 1 ó 2; y en la que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G;

15 R<sup>48</sup> y R<sup>49</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico o R<sup>48</sup> y R<sup>49</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroarilo o un anillo heteroalíclico que puede contener hasta dos heteroátomos más seleccionados entre N, O, S(O)<sub>m'</sub>, en la que m' es 0, 1 ó 2;

20 R<sup>54</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en: amino, OH y NR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>;

25 R<sup>54'</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico, en la que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en: amino, OH y NR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>;

R<sup>55</sup> y R<sup>56</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>).

2. Un compuesto de la reivindicación 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

R<sup>4</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en B;

30 B está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo o heteroarilo sustituido, en el que dicho fenilo está sustituido y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

35 F está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), tioalcoxi (C<sub>1-6</sub>), ciano, halógeno, carbonilo, bencilo, -NR<sup>42</sup>C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>42</sup>C(O)-cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), -NR<sup>42</sup>C(O)-arilo, -NR<sup>42</sup>C(O)-heteroarilo, -NR<sup>42</sup>C(O)-heteroalíclico, un N-amido cíclico, -NR<sup>42</sup>S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, C(O)NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>, COOR<sup>54</sup>, y en el que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G;

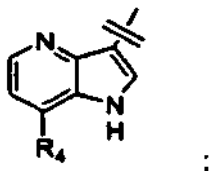
40 G está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, -NR<sup>48</sup>C(O)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>48</sup>C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>), un N-amido cíclico, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, (C<sub>1-6</sub>)alquilo C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>, alquil (C<sub>1-6</sub>)NR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>;

45 R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo, heteroalíclico o R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroarilo o un anillo heteroalíclico que puede contener hasta dos heteroátomos más seleccionados entre N, O, S(O)<sub>m'</sub>, en la que m' es 0, 1 ó 2; y en el que dicho alquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G;

$R^{48}$  y  $R^{49}$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ) o  $R^{48}$  y  $R^{49}$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroarilo o un anillo heteroalíclico que puede contener hasta dos heteroátomos más seleccionados entre N, o O.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

5 Q es



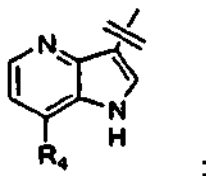
$R^4$  es B;

A es Fenilo o 2-piridilo;

10 B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

4. Un compuesto de la reivindicación 2, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

Q es



$R^4$  es B;

15 A es Fenilo o 2-piridilo;

B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

5. Un compuesto de la reivindicación 3, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

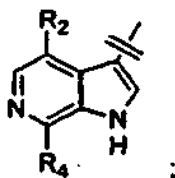
20 B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

6. Un compuesto de la reivindicación 4, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

25 Q es



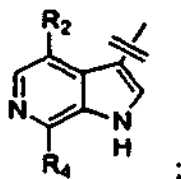
$R^2$  está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metoxi;

$R^4$  es B;

30 B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

8. Un compuesto de la reivindicación 2, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

Q es



$R^2$  está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metoxi;

5  $R^4$  es B;

B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

9. Un compuesto de la reivindicación 7 u 8, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

A es Fenilo o 2-piridilo.

10 10. Un compuesto de la reivindicación 9, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

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

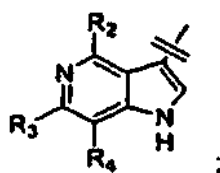
$R^4$  es B; y

15 F está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, heteroarilo, heteroalíclico, metoxi, metiltioalcoxi, halógeno, carbonilo,  $C(O)NR^{42}R^{43}$ ,  $-NR^{42}C(O)$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-NR^{42}C(O)$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-NR^{42}C(O)$ -arilo,  $-NR^{42}C(O)$ -heteroarilo,  $-NR^{42}C(O)$ -heteroalíclico, un N-amido cíclico,  $-NR^{42}S(O)_2$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-NR^{42}S(O)_2$ -cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ),  $-NR^{42}S(O)_2$ -arilo,  $-NR^{42}S(O)_2$ -heteroarilo,  $-NR^{42}S(O)_2$ -heteroalíclico,  $NR^{42}R^{43}$ ,  $COOH$ .

12. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que A es Fenilo o 2-piridilo.

20 13. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

Q es



$R^2$  está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno o metoxi;

$R^3$  es hidrógeno;

25  $R^4$  es B;

B es heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

14. Un compuesto de la reivindicación 9, en el que  $R^2$  es flúor.

15. Un compuesto de la reivindicación 9, en el que  $R^2$  es metoxi.

30 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 9 ó 13, en el que

B está seleccionado entre el grupo que consiste en tiazol, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, furilo, tienilo, oxazol, oxadiazol, tiadiazol, pirimidina, triazina, triazol, tetrazol, piridilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.

17. Un compuesto de la reivindicación 6 ó 10, en el que

B es heteroarilo en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo alquilo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo, N-amido cíclico;

18. Un compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo, N-amido cíclico.

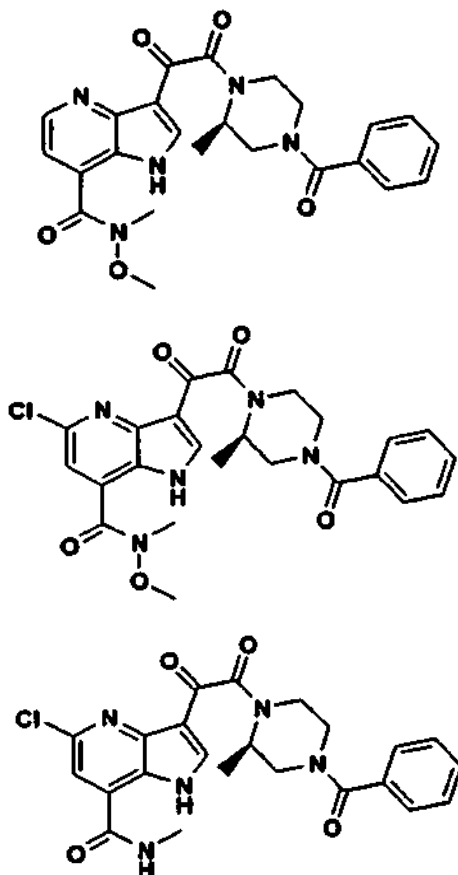
19. Un compuesto de la reivindicación 4 ó 10, en el que B es tienilo.

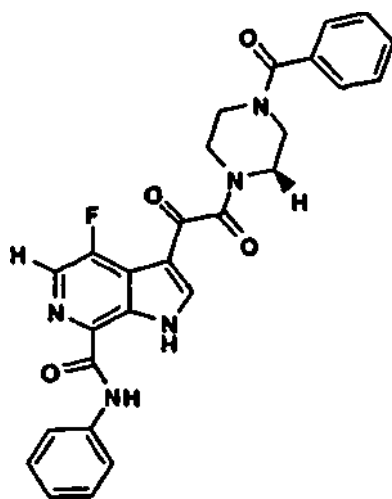
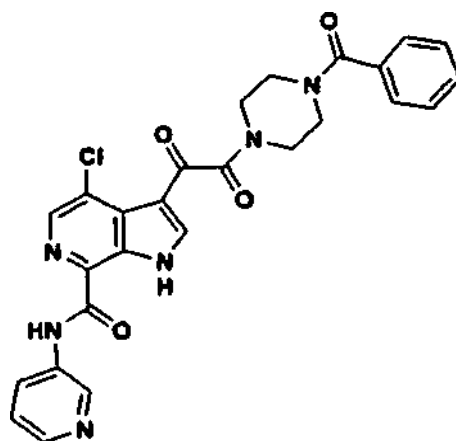
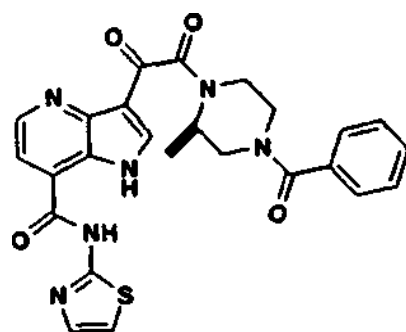
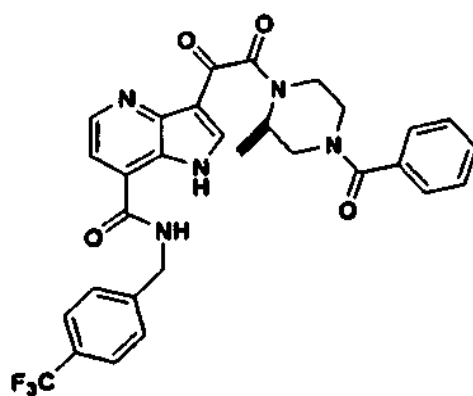
20. Un compuesto de la reivindicación 16, en el que B es tienilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -heteroarilo, N-amido cíclico.

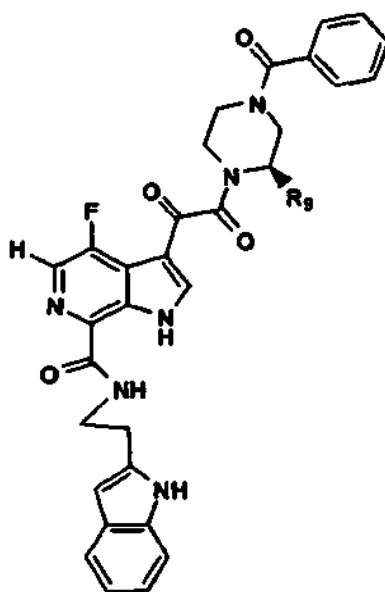
21. Un compuesto de la reivindicación 16, en el que B está seleccionado entre el grupo que consiste en tiazol, piridazina, pirazina, pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, furilo, tienilo, oxazol, oxadiazol, tiadiazol, pirimidina, triazina, triazol, tetrazol, piridilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un sustituyente seleccionado entre el grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(OH)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, -C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, -NHC(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -heteroarilo. N-amido cíclico.

22. Un compuesto de la reivindicación 1, que está representado en las Tablas 5, 6, 7 y 8.

23. Un compuesto de fórmula:







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antiviral de un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-23, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24, útil para tratar infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz antiviral de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo que consiste en:

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

26. Un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-23 para su uso en un procedimiento para tratar mamíferos infectados con un virus.

27. El compuesto de la reivindicación 26, que comprende el uso de un compuesto de Fórmula I en combinación con una cantidad eficaz antiviral de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo que consiste en: un agente antiviral de SIDA; un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador; e inhibidores de entrada de VIH, para su uso en un procedimiento para tratamiento de la reivindicación 26.

28. El compuesto de la reivindicación 26 o 27, para su uso en un procedimiento para tratamiento de la reivindicación 26 en el que el virus es VIH.