

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 415**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2008 E 08787346 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 2193131**

54 Título: **Compuestos de imidazo[1,2-a]pirazina para el tratamiento de infecciones virales tales como la hepatitis**

30 Prioridad:

21.08.2007 GB 0716292

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

27.05.2013

73 Titular/es:

**BIOFOCUS DPI LIMITED (100.0%)
CHESTERFORD RESEARCH PARK LITTLE
CHESTERFORD SAFFRON
WALDEN, ESSEX CB10 1XL, GB**

72 Inventor/es:

**MACLEOD, ANGUS;
MITCHELL, DALE ROBERT;
PALMER, NICHOLAS JOHN;
PARSY, CHRISTOPHE CLAUDE;
GOLDSMITH, MICHAEL DANIEL y
HARRIS, CLIFFORD JOHN**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 404 415 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazo[1,2-a]pirazina para el tratamiento de infecciones virales tales como la hepatitis

5 **Campo de la invención**

La invención se dirige a los compuestos de imidazopirazina y las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos que son útiles para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C y otros virus.

10 **Antecedentes de la invención**

El virus de la hepatitis C (VHC) se estima que infecta 170 millones de personas en todo el mundo y en muchos países es la causa que conduce a la enfermedad hepática crónica. La infección lleva frecuentemente a la cirrosis y carcinoma hepatocelular a largo plazo en pacientes crónicamente infectados. En la mayoría de los casos, los síntomas clínicos post-infección son leves o incluso subagudos. De ahí que, muchos pacientes no se percatan que están infectados hasta que hay un daño hepático crónico 10–30 años después de la infección inicial. No existen vacunas o fármacos selectivos actualmente disponibles para tratar el VHC y las terapias estándar actuales para el tratamiento del VHC se basan en terapias antivirales que no son efectivas para un gran número de pacientes, y se toleran además pobremente. El mejor estándar actual de cuidado utiliza alfa-interferón pegilado y ribavirina. En la mayoría de los genotipos comunes, esta terapia es efectiva en menos de 50% de los casos y se asocia con efectos secundarios y recaída después de abandonar el tratamiento. Así, existe una clara necesidad calarament insatisfecha de terapias efectivas para el tratamiento de la infección por VHC.

El VHC es un virus de ARN monocatenario, de sentido positivo envuelto, que pertenece a la familia Flaviviridae. El genoma de 9.6 kb codifica para un solo marco de lectura abierto, lo que resulta en la traducción de una poliproteína sencilla de aproximadamente 3,010 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios por las proteasas celular y viral para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS). Las regiones de flanco 5' y 3' no traducidas del genoma del ARN viral contienen importantes señales que actúan en cis para la iniciación de la replicación del ARN viral y la traducción de la proteína. El ciclo de vida del VHC puede ser separado en las siguientes fases: 1) unión a la membrana de la célula y entrada en el citoplasma; 2) liberación citoplasmática y no recubrimiento del genoma viral; 3) traducción mediada por IRES; 4) procesamiento de la poliproteína por las proteasas celular y viral; 5) replicación del ARN; 6) empaque y ensamblaje; 7) liberación de la célula huésped. Ya que el ciclo de vida del VHC depende de la actividad de numerosas enzimas virales, la modificación de los inhibidores enzimáticos específicos está siendo seguida en un número de laboratorios para bloquear la replicación del VHC. La investigación actual se dirige principalmente hacia la inhibición del VHC dirigiendo las proteínas no estructurales NS3 (proteasa y Helicasa.) y NS5B (Polimerasa.). Sin desear estar atados a ningún mecanismo particular, se cree que los compuestos de la presente invención se dirigen a un mecanismo de la célula huésped.

Los picornavirus son responsables de un gran número de enfermedades virales humanas. Los géneros enterovirus, cardiovirus, rinovirus, aftovirus y hepatovirus especialmente los poliovirus (Sb), coxsackievirus (CV), ecovirus humanos, enterovirus humanos, rinovirus humanos (HRV) y virus hanks todos pertenecen a la familia picornaviridae. Los síndromes de la enfermedad oscilan de enfermedad leve del tracto respiratorio superior a enfermedad de base cardíaca o neurológico fatal. Se estima que los rinovirus causan aproximadamente un tercio de todas las infecciones virales tracto respiratorio superior. Los ejemplos de enfermedades causadas por infecciones virales de picornaviridae incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, en humanos meningitis aséptica, poliomieltis, herpangina, pleurodinia (enfermedad de Bornholm), miositis, rhabdomiolisis, diabetes tipo 1, fiebre del verano, encefalitis, enfermedad febril y miocarditis. En animales los rinovirus y los virus de la enfermedad del pie y la boca pueden ser causados por tales infecciones.

Los picornavirus son virus de ARN sentido positivo, monocatenarios, no envueltos. El genoma del ARN viral se empaqueta en una cápside consistente de 60 unidades de repetición protoméricas, cada una contiene una copia de cuatro proteínas virales VP1, VP2, VP3 y VP4. La organización estructural de la cápside viral de muchos picornavirus por ejemplo, rinovirus humano 4 (HRV-14), poliovirus y coxsackievirus B3 se han esclarecido por cristalización y resolución de la estructura tridimensional.

Las imidazopirazinas se conocen en la literatura y se han reportado como tratamientos efectivos para varios trastornos (por ejemplo, WO 2008/059373 (antagonistas bomba de ácido), WO 2008/057512 (inhibidores de cinasa), WO 2004/074289 (inhibidores de la secreción gástrica)). Particularmente, hay muchos reportes de imidazopirazinas que tienen un uso en oncología al inhibir las cinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, WO 2007/058942, WO 2007/056468 además publicada como US2007/105864 y WO 2004/026877 además publicada como US 2004/0063715).

La US 2007/105864 describe imidazo[1,2-a]pirazinas que tienen un grupo C/8–NH–bencilo, pero no un grupo C/3–fenilo, o un grupo C/3–fenilo pero no un grupo C8–NH–bencilo para el uso en el tratamiento de infecciones virales.

La US 2004/0063715 y WO 2007/058942 describen otras imidazo[1,2-a]pirazinas para el uso en el tratamiento de infecciones virales.

5 US 2004/0220189 y su continuación en parte US 2005/009832 describen imidazo[1,2-a]pirazinas útiles para tratar trastornos relacionados con la actividad anormal de la proteína cinasa.

En Bonnet y otros J. Med. Chem. 35 (1992) páginas 3353–3358 se describe la síntesis y actividad antibrooncoespástica de ciertas imidazo[1,2-a]pirazinas.

10 WO 2008/079460 describe compuestos que inhiben las cinasas involucradas en las interacciones patógeno– célula huésped que se asocian con o causan infecciones patógenicas, incluyendo las infecciones virales.

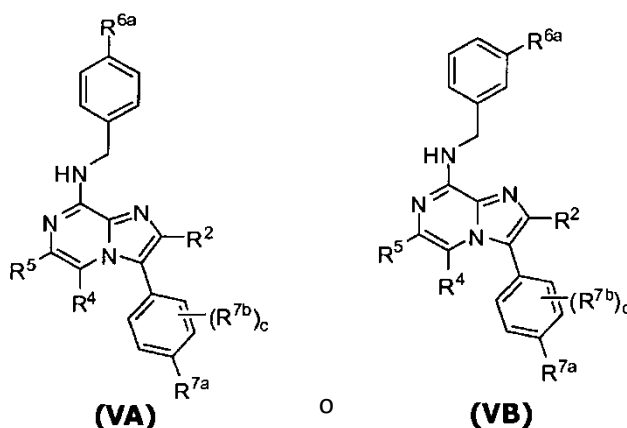
15 WO 2008/030795 describe compuestos que inhiben la actividad catalítica de las tirosina cinasas y son útiles para tratar las enfermedades proliferativas.

Sorprendentemente, las imidazopirazinas descritas aquí tienen poco o ningún efecto sobre las cinasas dependientes de ciclina y más sorprendentemente son efectivas como agentes antivirales contra un número de virus diferentes que incluyen pero no se limitan a VHC, HRV, Sb y CVB.

20 **SUMARIO DE LA INVENCION**

La presente descripción e invención describen nuevos compuestos de imidazopirazina, profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, los cuales son útiles para tratar o prevenir una infección viral, particularmente una infección por el virus de las hepatitis C (VHC), en un paciente que lo necesite.

En un primer aspecto la invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (VA) o (VB)



30 en donde
R², R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados de H, Me y Et;
R^{6a} es SO₂R⁸;

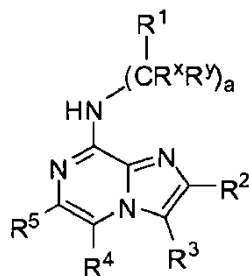
35 R^{7a} es seleccionado de OH, OCH₃, halógeno, NH₂, CH₂-OH y NHCOR⁸;
cada R^{7b} es seleccionado de OH, halógeno, CN, NO₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi sustituido, CF₃, OCF₃,
C₁-C₆ alquil-OH, NHSO₂R⁹, NHCOR⁸, y NR⁹R¹⁰;

R⁸ es C₁-C₆ alquilo o NR⁹R¹⁰;
R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente seleccionados de H y C₁-C₆ alquilo; y
c es 0 o 1;

40 en donde C₁-C₆ alcoxi sustituido se refiere a OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, OCH₂-ciclopropilo, OCH₂CH₂OH, u
OCH₂CH₂NMe₂.

La presente descripción proporciona un método para tratar una infección viral, dicho método comprende administrar al
45 paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de imidazopirazina de la invención.

En un aspecto general, la descripción se relaciona con los compuestos de la Fórmula I



(I)

en donde

- 5 R¹ es seleccionado de alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquilo sustituido;
 R² y R⁴ pueden ser los mismos o diferentes y son cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo y halo;
 R³ es seleccionado de halo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
 R⁵ es seleccionado de H, halo, alquilo, arilo y arilo sustituido;
 10 cada R^x y R^y pueden ser los mismos o diferentes y son cada uno independientemente seleccionados de H y alquilo;
 a es seleccionado de 0, 1 o 2; o un profármaco, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; e estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de estos.

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de imidazopirazina de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. En este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender uno o más compuestos de la invención descrita en la presente. Además, los compuestos de la presente invención útiles en las composiciones farmacéuticas y para usar como se describe en la presente descripción, son todos farmacéuticamente aceptables como se preparan y usan.

20 En un aspecto adicional esta descripción proporciona un método para tratar un mamífero susceptible de o aquejado por una afección de entre las enumeradas en la presente descripción, y particularmente, tal afección puede estar asociada con una infección viral, particularmente VHC y/o un picornavirus, el método comprende administrar una cantidad efectiva de una o más de las composiciones farmacéuticas antes descritas.

25 En aún otro método de aspectos de tratamiento, esta descripción proporciona un método para tratar un mamífero susceptible de o aquejado por una infección viral, y comprende administrar una cantidad efectiva que prevenga la afección o que trate la afección de una o más de las composiciones farmacéuticas antes descritas.

30 En aspectos adicionales, esta descripción proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención y descripción, con protocolos y rutas sintéticas representativas descritas más adelante en la presente.

En consecuencia, es un objetivo principal de esta invención proporcionar una serie nueva de compuestos, que puedan tratar o prevenir una infección viral. Aún otro objetivo de esta invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que sean efectivas en el tratamiento o prevención de una infección viral.

35 Otros objetos y ventajas serán evidentes para aquellos con experiencia en la materia a partir de una consideración de la siguiente descripción detallada.

40 Descripción detallada de la invención

Definiciones

Los siguientes términos pretenden tener los significados que se presentan más abajo y son útiles para la comprensión de la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

45 Cuando se describe la invención y descripción, la que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y los métodos para usar tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique de cualquier otra forma. Se entenderá además que cuando se describan en la presente descripción cualquiera de las porciones definidas en lo sucesivo más abajo pueden estar sustituidas con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir tales porciones sustituidas dentro de su alcance como se expone más abajo. A menos que se declare de cualquier otra

forma, el término "sustituido" se define como se expone más abajo. Deberá entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse indistintamente cuando se usan en la presente descripción.

5 Los artículos "un" y "unos" pueden usarse en la presente descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

10 'Acilo' o 'Alcanoilo' se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, donde R^{20} es hidrógeno, C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_3-C_{10} cicloalquilmetilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros o como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. Los grupo 'acilo' ilustrativos son $-C(O)H$, $-C(O)-C_1-C_8$ alquilo, $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arilo), $-C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), y $-C(O)-(CH_2)_t$ (cicloheteroalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4.

15 'Acilo sustituido' o 'Alcanoilo sustituido' se refiere a un radical $-C(O)R^{21}$, en donde R^{21} es independientemente

- C_1-C_8 alquilo, sustituido con halo o hidroxilo; o
- C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de ellos es sustituido con C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi o hidroxilo insustituido.

20 'Acilamino' se refiere a un radical $-NR^{22}C(O)R^{23}$, donde R^{22} es hidrógeno, C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros y R^{23} es hidrógeno, C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, como se define en la presente. El 'acilamino' ilustrativo incluye, pero no se limita a, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los grupos 'acilamino' ilustrativos son $-NR^{21}C(O)-C_1-C_8$ alquilo, $-NR^{21}C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arilo), $-NR^{21}C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-NR^{21}C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), y $-NR^{21}C(O)-(CH_2)_t$ (cicloheteroalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4, cada R^{21} independientemente representa H o C_1-C_8 alquilo.

25 'Acilamino' sustituido se refiere a un radical $-NR^{24}C(O)R^{25}$, en donde:

30 R^{24} es independientemente

- H, C_1-C_8 alquilo, sustituido con halo o hidroxilo; o
- C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de ellos es sustituido con C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo; y

35 R^{25} es independientemente

- H, C_1-C_8 alquilo, sustituido con halo o hidroxilo; o
- C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de ellos es sustituido con C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo;

40 siempre y cuando al menos uno de R^{24} y R^{25} es distinto de H.

45 'Alcoxi' se refiere al grupo $-OR^{26}$ donde R^{26} es C_1-C_8 alquilo. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir con entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

50 'Alcoxi sustituido' se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en la presente descripción, y particularmente se refiere a un grupo alcoxi que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, particularmente 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste de amino, amino sustituido, C_6-C_{10} arilo, $-O$ -arilo, carboxilo, ciano, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tio- O -arilo, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-. Los grupos 'alcoxi sustituidos' ilustrativos son $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ arilo), $-O-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalquilo), y $-O-(CH_2)_t$ (cicloheteroalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4

alcoxi insustituído, C₁-C₄ haloalquilo insustituído, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituído, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituído o hidroxilo. Los grupos 'alcoxi sustituidos' ilustrativos particulares son OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, OCH₂-ciclopropilo, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂NMe₂.

5 'Alcoxicarbonil' se refiere a un radical -C(O)-OR²⁷ donde R²⁷ representa un C₁-C₈ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, aralquilo, o heteroarilalquilo de 5-10 miembros como se define en la presente. Los grupos "alcoxicarbonilo" ilustrativos son C(O)O-C₁-C₈ alquilo, -C(O)O-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ arilo), -C(O)O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)O-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cicloalquilo), y -C(O)O-(CH₂)_t(cicloheteroalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 1 a 4.

10 'Alcoxicarbonilo sustituido' se refiere a un radical -C(O)-OR²⁸ donde R²⁸ representa:

- C₁-C₈ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, o cicloheteroalquilalquilo de 4-10 miembros, cada uno de ellos es sustituido con halo, amino sustituido o insustituído, o hidroxilo; o
- C₆-C₁₀ aralquilo, o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de ellos es sustituido con C₁-C₄ alquilo insustituído, halo, C₁-C₄ alcoxi insustituído, C₁-C₄ haloalquilo insustituído, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituído, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituído o hidroxilo.

20 '-O-arilcarbonilo' se refiere a un radical -C(O)-OR²⁹ donde R²⁹ representa un C₆-C₁₀ arilo, como se define en la presente. Los grupos "-O-arilcarbonilo" ilustrativos son -C(O)O-(C₆-C₁₀ arilo).

Los '-O-arilcarbonilo' sustituidos se refiere a un radical -C(O)-OR³⁰ donde R³⁰ representa a C₆-C₁₀ arilo, sustituido con C₁-C₄ alquilo insustituído, halo, C₁-C₄ alcoxi insustituído, C₁-C₄ haloalquilo insustituído, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituído, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituído o hidroxilo.

25 'Hetero-O-arilcarbonilo' se refiere a un radical -C(O)-OR³¹ donde R³¹ representa un heteroarilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

30 'Hetero-O-arilcarbonilo' sustituido se refiere a un radical -C(O)-OR³² donde R³² representa un heteroarilo de 5-10 miembros, sustituido con C₁-C₄ alquilo insustituído, halo, C₁-C₄ alcoxi insustituído, C₁-C₄ haloalquilo insustituído, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituído, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituído o hidroxilo.

35 'Alquilo' significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado con 1 a 20 átomos de carbono. El alquilo particular tiene 1 a 12 átomos de carbono. Un grupo particular adicional tiene 1 a 8 átomos de carbono. Más particular es alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo particular adicional tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos de cadena lineal ilustrativos incluyen metilo, etil n-propilo, y n-butilo. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo o butilo se une a una cadena de alquilo lineal, los grupos de cadena ramificada ilustrativos incluyen isopropilo, isobutilo, t-butilo e isoamilo.

40 'Alquilo sustituido' se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de "sustituido" en la presente descripción, y particularmente se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, particularmente 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi (-O-acilo o -OCCO)R²⁰), alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino (-NR"-alcoxicarbonilo o -NH-C(O)-OR²⁷), amino, amino sustituido, aminocarbonil (carbamoilo o amido o -C(O)-NR²²), aminocarbonilamino (-NR"-C(O)-NR²²), aminocarboniloxi (-O-C(O)-NR²²), aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, -O-arilo, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, heteroarilo, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo, y -S(O)₂-arilo. En una modalidad particular 'alquilo sustituido' se refiere a un grupo C₁-C₈ alquilo sustituido con halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -NR³³SO₂R³³, -SO₂NR³³, -C(O)R³³, -C(O)OR³³, -OC(O)R³³, -NR³³C(O)R³³, -C(O)NR³³R³³, -NR³³R³³, o - (CR³³R³³)_mOR³³; en donde cada R³³ es independientemente seleccionado de H, C₁-C₈ alquilo, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀ arilo), -(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cicloalquilo), y -(CH₂)_t(cicloheteroalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁-C₄ alquilo insustituído, halo, C₁-C₄ alcoxi insustituído, C₁-C₄ haloalquilo insustituído, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituído, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituído o hidroxilo. Cada uno de R³³ y R³³ independientemente representa H o C₁-C₈ alquilo.

55 'Amino' se refiere al radical -NH₂.

60 'Amino sustituido' se refiere a un grupo amino sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición e 'sustituido' en la presente descripción, y particularmente se refiere al grupo -N(R³³)₂ donde cada R³³ es independientemente seleccionado de:

- hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, o C₃-C₁₀ cicloalquilo; o

- C₁–C₈ alquilo, sustituido con halo o hidroxilo; o
- $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{--C}_{10} \text{ arilo})$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{heteroarilo de 5--10 miembros})$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{--C}_{10} \text{ cicloalquilo})$ o $-(\text{CH}_2)_t(\text{cicloheteroalquilo de 4--10 miembros})$ en donde t es un entero entre 0 y 8, cada uno de ellos es sustituido por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁–C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxilo; o
- ambos grupos R³³ se unen para formar un grupo alquileo.

10 Cuando ambos grupos R³³ son hidrógeno, $-\text{N}(\text{R}^{33})_2$ es un grupo amino. Los grupos 'amino sustituidos' ilustrativos son $-\text{NR}^{33}\text{--C}_1\text{--C}_8$ alquilo, $-\text{NR}^{33}\text{--}(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{--C}_{10} \text{ arilo})$, $-\text{NR}^{33}\text{--}(\text{CH}_2)_t(\text{heteroarilo de 5--10 miembros})$, $-\text{NR}^{33}\text{--}(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{--C}_{10} \text{ cicloalquilo})$, y $-\text{NR}^{33}\text{--}(\text{CH}_2)_t(\text{cicloheteroalquilo de 4--10 miembros})$, en donde t es un entero de 0 a 4, cada R³³ independientemente representa H o C₁–C₈ alquilo; y cualquier grupo alquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁–C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxilo. Para evitar dudas el término "amino sustituido" incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido como se define más abajo.

15 'Alquilamino' se refiere al grupo $-\text{NHR}^{34}$, en donde R³⁴ es C₁–C₈ alquilo.

20 'Alquilamino sustituido' se refiere al grupo $-\text{NHR}^{35}$, en donde R³⁵ es C₁–C₈ alquilo; y el grupo alquilo es sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, hidroxilo, C₃–C₁₀ cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C₆–C₁₀ arilo, heteroarilo de 5–10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁–C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxilo.

25 'Alquilarilamino' se refiere al grupo $-\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$, en donde R³⁶ es C₆–C₁₀ arilo y R³⁷ es C₁–C₈ alquilo.

30 'Alquilarilamino sustituido' se refiere al grupo $-\text{NR}^{38}\text{R}^{39}$, en donde R³⁸ es C₆–C₁₀ arilo y R³⁹ es C₁–C₈ alquilo; y el grupo alquilo es sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, hidroxilo, C₃–C₁₀ cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C₆–C₁₀ arilo, heteroarilo de 5–10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, ciano, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁–C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxilo.

35 'Arlamino' significa un radical $-\text{NHR}^{40}$ donde R⁴⁰ es seleccionado de C₆–C₁₀ arilo y heteroarilo de 5–10 miembros como se define en la presente.

40 'Arlamino sustituido' se refiere al grupo $-\text{NHR}^{41}$, en donde R⁴¹ es independientemente seleccionado de C₆–C₁₀ arilo y heteroarilo de 5–10 miembros; y cualquier grupo arilo o heteroarilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, ciano, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o insustituido C₁–C₄ haloalcoxi o hidroxilo.

45 'Dialquilamino' se refiere al grupo $-\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, en donde cada uno de R⁴² y R⁴³ son independientemente seleccionados de C₁–C₈ alquilo.

50 'Dialquilamino sustituido' se refiere al grupo $-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, en donde cada uno de R⁴⁴ y R⁴⁵ son independientemente seleccionados de C₁–C₈ alquilo; y el grupo alquilo es independientemente sustituido con halo, hidroxilo, C₃–C₁₀ cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C₆–C₁₀ arilo, heteroarilo de 5–10 miembros, aralquilo o heteroaralquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁–C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxilo.

55 'Diarilamino' se refiere al grupo $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, en donde cada uno de R⁴⁶ y R⁴⁷ son independientemente seleccionados de C₆–C₁₀ arilo.

"Aminosulfonilo" o "Sulfonamida" se refiere al radical $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NH}_2$.

60 "Aminosulfonilo sustituido" o "sulfonamida sustituida" se refiere a un radical tal como $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}^{48})_2$ en donde cada R⁴⁸ es independientemente seleccionado de:

- H, C₁–C₈ alquilo, C₃–C₁₀ cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C₆–C₁₀ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5–10 miembros, y heteroaralquilo; o
- C₁–C₈ alquilo sustituido con halo o hidroxilo; o

- C₃-C₁₀ cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C₆-C₁₀ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, sustituido por C₁-C₄ alquilo insustituido, halo, C₁-C₄ alcoxi insustituido, C₁-C₄ haloalquilo insustituido, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxil; siempre que al menos un R⁴⁸ es distinto de H.

5

Los grupos 'aminosulfonilo sustituido' o 'sulfonamida sustituido' ilustrativos son -S(O₂)N(R⁴⁸)-C₁-C₈ alquilo, -S(O₂)N(R⁴⁸)-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ arilo), -S(O₂)N(R⁴⁸)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -S(O₂)N(R⁴⁸)-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cicloalquilo), y -S(O₂)N(R⁴⁸)-(CH₂)_t(cicloheteroalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4; cada R⁴⁸ independientemente representa H o C₁-C₈ alquilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁-C₄ alquilo insustituido, halo, C₁-C₄ alcoxi insustituido, C₁-C₄ haloalquilo insustituido, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxil.

10

'Aralquilo' o 'arilalquilo' se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo, como se definió anteriormente. Los grupos aralquilo o arilalquilo particulares son grupos alquilo sustituido con un grupo arilo.

15

'Aralquilo sustituido' o 'arilalquilo sustituido' se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos arilo; y al menos un de cualquier grupo arilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁-C₄ alquilo insustituido, halo, ciano, C₁-C₄ alcoxi insustituido, C₁-C₄ haloalquilo insustituido, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxil.

20

'Arilo' se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema anular aromático original. Particularmente arilo se refiere a una estructura anular aromática, mono-cíclica o poli-cíclica que incluye de 5 a 12 miembros anulares, más generalmente 6 a 10. Donde el grupo arilo es un sistema anular monocíclico este contiene preferentemente contiene 6 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafteno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente, los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

25

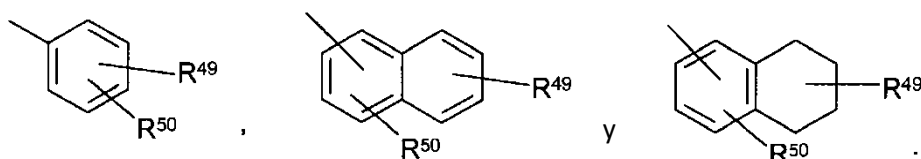
30

'Arilo sustituido' se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de 'sustituido' en la presente descripción, y particularmente se refiere a un grupo arilo que puede ser opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, particularmente 1 a 3 sustituyentes, particularmente 1 sustituyente. Particularmente, 'arilo sustituido' se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ haloalquilo, C₁-C₈ haloalcoxi, ciano, hidroxil, C₁-C₈ alcoxi, y amino.

35

Los ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes

40



En estas fórmulas uno de R⁴⁹ y R⁵⁰ puede ser hidrógeno y al menos un de R⁴⁹ y R⁵⁰ es cada uno independientemente seleccionado de C₁-C₈ alquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, alcanilo, C₁-C₈ alcoxi, hetero-O-arilo, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵¹COR⁵², NR⁵¹SOR⁵², NR⁵¹SO₂R⁵², COOalquilo, COOarilo, CONR⁵¹R⁵², CONR⁵¹OR⁵², NR⁵¹R⁵², SO₂NR⁵¹R⁵², S-alquilo, SOalquilo, SO₂alquilo, Sarilo, SOarilo, SO₂arilo; o R⁴⁹ y R⁵⁰ puede unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, opcionalmente conteniendo uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R⁵¹ y R⁵² son independientemente hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C₆-C₁₀ arilo, arilo sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros.

45

50

'Arilalquilo' se refiere a un radical -O-alquilarilo donde alquilarilo es como se define en la presente.

55

'Arilalquilo sustituido' se refiere a un radical -O-alquilarilo donde alquilarilo es como se define en la presente; y cualquier grupo arilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁-C₄ alquilo insustituido, halo, ciano, C₁-C₄ alcoxi insustituido, C₁-C₄ haloalquilo insustituido, C₁-C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁-C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxil.

'Azido' se refiere al radical $-N_3$.

'Carbamoilo o amido' se refiere al radical $-C(O)NH_2$.

- 5 'Carbamoilo sustituido o amido sustituido' se refiere al radical $-C(O)N(R^{53})_2$ en donde cada R^{53} es independientemente
- H, C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C_6-C_{10} arilo, aralquilo, heteroarilo de 5–10 miembros, y heteroaralquilo; o
 - C_1-C_8 alquilo sustituido con halo o hidroxilo; o
 - C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C_6-C_{10} arilo, aralquilo, heteroarilo de 5–10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de ellos es sustituido por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo; siempre que al menos un R^{53} es distinto de H.
- 10

15 Los grupos 'amido / carbamoil sustituidos' ilustrativos son $-C(O)NR^{53}$ – C_1-C_8 alquilo, $-C(O)NR^{53}$ – $(CH_2)_t$ (C_6-C_{10} arilo), $-C(O)N^{53}$ – $(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5–10 miembros), $-C(O)NR^{53}$ – $(CH_2)_t$ (C_3-C_{10} cicloalquilo), y $-C(O)NR^{53}$ – $(CH_2)_t$ (cicloheteroalquilo de 4–10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4, cada R^{53} independientemente representa H o C_1-C_8 alquilo y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo.

20

'Carboxi' se refiere al radical $-C(O)OH$.

25 'Cicloalquilo' se refiere un grupo hidrocarbilo no-aromático cíclico con 3 a 10 átomos de carbono. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares sencillas tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

30 'Cicloalquilo sustituido' se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente sustituido con uno o más de los grupos mencionados en la definición de 'sustituido' en la presente descripción, y particularmente se refiere a un grupo cicloalquilo con 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, particularmente 1 sustituyente.

'Ciano' se refiere al radical $-CN$.

35 'Halo' o 'halógeno' se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son fluoro o cloro.

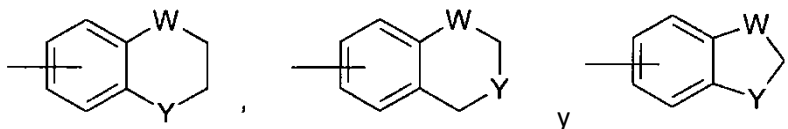
40 'Hetero' cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se reemplazó por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Hetero puede ser aplicado a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente tal como, tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo cicloheteroalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, cicloalqueno, por ejemplo cicloheteroalqueno, y similares con 1 a 5, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos.

45 'Heteroarilo' significa una estructura anular aromática, mono-cíclica o policíclica, que incluye uno o más heteroátomos y 5 a 12 miembros anulares, más generalmente 5 a 10 miembros anulares. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros o, a modo de otro ejemplo, dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más generalmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o prácticamente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. Generalmente el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen pero no se limitan a los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazolo, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazole, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a los grupos benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol y pirazolopirimidina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen

60

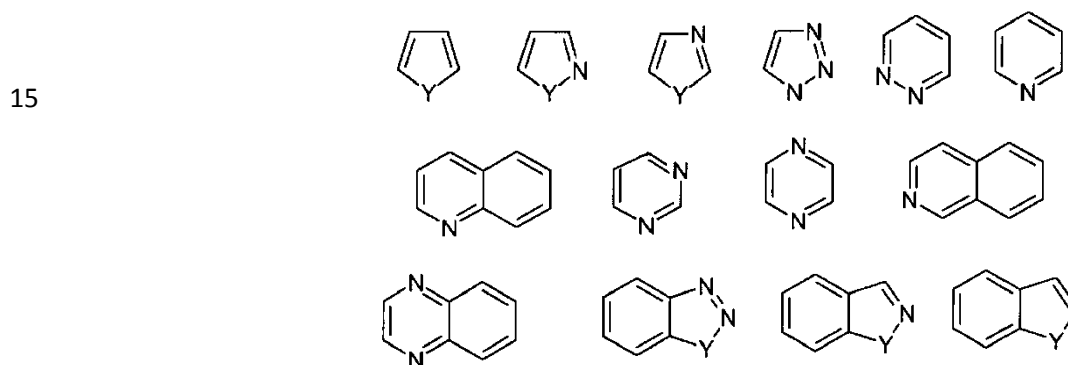
pero no se limitan a grupos quinoleína, isoquinoleína, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinoleína, imidazol, oxazol y pirazina.

5 Los ejemplos de arilo representativos que tienen hetero átomos que contienen sustitución incluyen los siguientes:



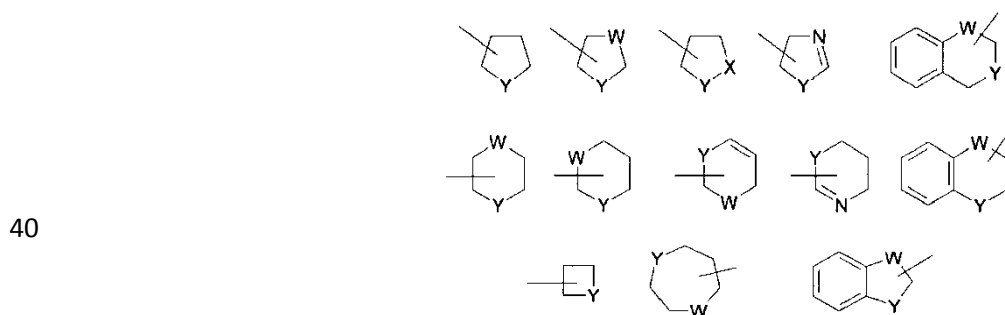
10 en donde cada W es seleccionado de $C(R^{54})_2$, NR^{54} , O y S; y cada Y es seleccionado de carbonilo, NR^{54} , O y S; y R^{54} es independientemente hidrógeno, C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



20 en donde cada Y es seleccionado de carbonilo, N, NR^{55} , O y S; y R^{55} es independientemente hidrógeno, C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, y heteroarilo de 5-10 miembros.

25 Como se usa en la presente, el término 'cicloheteroalquilo' se refiere a un anillo no aromático heterocíclico estable de 4-10 miembros y/o que incluye anillos que contienen uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, fusionados a este. Un sistema anular heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y solamente necesita incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinil y 4-piperidinil), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidine, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y sus S-óxidos y S,S-dióxidos (particularmente tiomorfolina). Aún otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, piperazona, y N-alquil piperidinas tales como N-metil piperidina. Los ejemplos particulares de grupos cicloheteroalquilo son los que se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



45 en donde cada W es seleccionado de CR^{56} , $C(R^{56})_2$, NR^{56} , O y S; y cada Y es seleccionado de NR^{56} , O y S; y R^{56} es independientemente hidrógeno, C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, Estos anillos cicloheteroalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más

5 grupos seleccionados del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi ($-\text{O}-\text{acil}$ o $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$), alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino ($-\text{NR}''-\text{alcoxycarbonilo}$ o $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{27}$), amino, amino sustituido, aminocarbonil (amido o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}''_2$), aminocarbonilamino ($-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})-\text{NR}''_2$), aminocarboniloxi ($-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}''_2$), aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, $-\text{O}-\text{arilo}$, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, nitro, tiol, $-\text{S}-\text{alquilo}$, $-\text{S}-\text{arilo}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{alquilo}$, $-\text{S}(\text{O})-\text{arilo}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{alquilo}$, y $-\text{S}(\text{O})_2-\text{arilo}$. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo los cuales proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y urea.

'Hidroxilo' se refiere al radical $-\text{OH}$.

10 'Nitro' se refiere al radical $-\text{NO}_2$.

'Sustituido' se refiere a un grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son cada independientemente reemplazados con el mismo o diferente sustituyente(s). Los sustituyentes típicos pueden seleccionarse del grupo que consiste de:

15 halógeno, $-\text{R}^{57}$, $-\text{O}^-$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{57}$, $-\text{SR}^{57}$, $-\text{S}^-$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $=\text{NR}^{57}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{57})(\text{O}^-)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{57})(\text{OR}^{58})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{57}$, $-\text{NR}^{59}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{59}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{60}\text{C}(\text{NR}^{59})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$ y $-\text{C}(\text{NR}^{59})\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$;

en donde cada R^{57} , R^{58} , R^{59} y R^{60} son independientemente:

- 20
- hidrógeno, C_1-C_8 alquilo, C_6-C_{10} arilo, arilalquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, heteroarilo de 5–10 miembros, heteroarilalquilo; o
 - C_1-C_8 alquilo sustituido con halo o hidroxilo; o
 - C_6-C_{10} arilo, heteroarilo de 5–10 miembros, C_6-C_{10} cicloalquilo o cicloheteroalquilo de 4–10 miembros sustituido por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo.
- 25

En una modalidad particular, los grupos sustituidos son sustituidos con uno o más sustituyentes, particularmente con 1 a 3 sustituyentes, en particular con un grupo sustituyente.

30 En una modalidad particular adicional, el grupo o grupos sustituyentes son seleccionados de: halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{R}''$, $-(\text{CR}''\text{R}''\text{R}''\text{R}'')_m\text{OR}''$, en donde, cada R'' es independientemente seleccionado de H, C_1-C_8 alquilo, $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ arilo), $-(\text{CH}_2)_t(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}$ cicloalquilo), y $-(\text{CH}_2)_t(\text{cicloheteroalquilo de 4-10 miembros})$, en donde t es un entero de 0 a 4; y

- 35
- cualquier grupo alquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por halo o hidroxilo; y
 - cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo. cada R'' independientemente representa H o C_1-C_6 alquilo.
- 40

'Sulfanilo sustituido' se refiere al grupo $-\text{SR}^{61}$, en donde R^{61} es seleccionado de:

C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C_6-C_{10} arilo, aralquilo, heteroarilo de 5–10 miembros, y heteroaralquilo; o

- 45
- C_1-C_8 alquilo sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxilo; o
 - C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C_6-C_{10} arilo, aralquilo, heteroarilo de 5–10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de ellos es sustituido por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo.

50 Los grupos 'sulfanilo sustituidos' ilustrativos son $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilo) y $-\text{S}-(\text{C}_3-\text{C}_{10}$ cicloalquilo), $-\text{S}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ arilo), $-\text{S}-(\text{CH}_2)_t(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}$ cicloalquilo), y $-\text{S}-(\text{CH}_2)_t(\text{cicloheteroalquilo de 4-10 miembros})$, en donde t es un entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo. El término 'sulfanilo sustituido' incluye los grupos 'alquilsulfanilo' o 'alquiltio', 'alquiltio sustituido' o 'alquilsulfanilo sustituido', 'cicloalquilsulfanilo' o 'cicloalquiltio', 'cicloalquilsulfanilo sustituido' o 'cicloalquiltio sustituido', 'arilsulfanilo' o 'ariltio' y 'heteroarilsulfanilo' o 'heteroariltio' como se define más abajo.

60 'Alquiltio' o 'alquilsulfanilo' se refiere a un radical $-\text{SR}^{62}$ donde R^{62} es un grupo o C_1-C_8 alquilo como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

'Alquilio sustituido' o 'alquilsulfanilo sustituido' se refiere al grupo $-SR^{63}$ donde R^{63} es a C_1-C_8 alquilo, sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxilo.

5 'Cicloalquilio' o 'cicloalquilsulfanilo' se refiere a un radical $-SR^{64}$ donde R^{64} es un grupo o C_3-C_{10} cicloalquilo group como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiltilio, ciclohexiltilio, y ciclopentiltilio.

10 'Cicloalquilio sustituido' o 'cicloalquilsulfanilo sustituido' se refiere al grupo $-SR^{65}$ donde R^{65} es un C_3-C_{10} cicloalquilo, sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxilo.

'Arlilio' o 'arilsulfanilo' se refiere a un radical $-SR^{66}$ donde R^{66} es un grupo C_6-C_{10} arilo como se define en la presente.

15 'Heteroariltilio' o 'heteroarilsulfanilo' se refiere a un radical $-SR^{67}$ donde R^{67} es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros como se define en la presente.

'Sulfanilo sustituido' se refiere al grupo $-S(O)R^{68}$, en donde R^{68} es seleccionado de:

20 C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o

- C_1-C_8 alquilo sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxilo; o
- C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, sustituido por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo.

25 Los grupos 'sulfanilo sustituido' ilustrativos son $-S(O)-(C_1-C_8)$ alquilo) y $-S(O)-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo), $-S(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ arilo), $-S(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-S(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10})$ cicloalquilo), y $-S(O)-(CH_2)_t$ (cicloheteroalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo. El término sulfanilo sustituido incluye los grupos 'alquilsulfanilo', 'alquilsulfanilo sustituido', 'cicloalquilsulfanilo', 'cicloalquilsulfanilo sustituido', 'arilsulfanilo' y 'heteroarilsulfanilo' como se define en la presente.

35 'Alquilsulfanilo' se refiere a un radical $-S(O)R^{69}$ donde R^{69} es un grupo C_1-C_8 alquilo como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo y butilsulfanilo.

'Alquilsulfanilo sustituido' se refiere a un radical $-S(O)R^{70}$ donde R^{70} es un grupo C_1-C_8 alquilo como se define en la presente, sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxilo.

40 'Cicloalquilsulfanilo' se refiere a un radical $-S(O)R^{71}$ donde R^{71} es un grupo o C_3-C_{10} cicloalquilo como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilsulfanilo, ciclohexilsulfanilo, y ciclopentilsulfanilo.

45 'Cicloalquilsulfanilo sustituido' se refiere al grupo $-S(O)R^{72}$ donde R^{72} es un C_3-C_{10} cicloalquilo, sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxilo.

'Arlisulfanilo' se refiere a un radical $-S(O)R^{73}$ donde R^{73} es un grupo C_6-C_{10} arilo como se define en la presente.

50 'Heteroarilsulfanilo' se refiere a un radical $-S(O)R^{74}$ donde R^{74} es un grupo heteroarilo de 5-10 miembros como se define en la presente.

'Sulfonilo sustituido' se refiere al grupo $-S(O)_2R^{75}$, en donde R^{75} es seleccionado de:

55 C_1-C_8 alquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o

- C_1-C_8 alquilo sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxilo; o
- C_3-C_{10} cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de ellos es sustituido por C_1-C_4 alquilo insustituido, halo, C_1-C_4 alcoxi insustituido, C_1-C_4 haloalquilo insustituido, C_1-C_4 hidroxialquilo insustituido, o C_1-C_4 haloalcoxi insustituido o hidroxilo.

60 Los grupos 'sulfonilo sustituidos' ilustrativos son $-S(O)_2-(C_1-C_8)$ alquilo) y $-S(O)_2-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo), $-S(O)_2-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ arilo), $-S(O)_2-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-S(O)_2-(CH_2)_t(C_3-C_{10})$ cicloalquilo), y $-S(O)_2-$

- (CH₂)_t(cicloheteroalquilo de 4–10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁–C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxí. El término sulfonilo sustituido incluye los grupos alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo sustituido, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo.
- 5 'Alquilsulfonilo' se refiere a un radical –S(O)₂R⁷⁶ donde R⁷⁶ es un grupo C₁–C₈ alquilo como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonil y butilsulfonilo.
- 10 'Alquilsulfonilo sustituido' se refiere a un radical –S(O)₂R⁷⁷ donde R⁷⁷ es un grupo C₁–C₈ alquilo como se define en la presente, sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxí.
- 15 'Cicloalquilsulfonilo' se refiere a un radical –S(O)₂R⁷⁸ donde R⁷⁸ es un grupo o C₃–C₁₀ cicloalquilo como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, y ciclopentilsulfonilo.
- 'Cicloalquilsulfonilo sustituido' se refiere al grupo –S(O)₂R⁷⁹ donde R⁷⁹ es un C₃–C₁₀ cicloalquilo, sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxí.
- 20 'Arilsulfonilo' se refiere a un radical –S(O)₂R⁸⁰ donde R⁸⁰ es un grupo C₆–C₁₀ arilo como se define en la presente.
- 'Heteroarilsulfonilo' se refiere a un radical –S(O)₂R⁸¹ donde R⁸¹ es un grupo heteroarilo de 5–10 miembros como se define en la presente.
- 25 'Sulfo' o 'ácido sulfónico' se refiere a un radical tal como –SO₃H.
- 'Sulfo sustituido' o 'éster del ácido sulfónico' se refiere al grupo –S(O)₂OR⁸², en donde R⁸² es seleccionado de:
- 30 C₁–C₈ alquilo, C₃–C₁₀ cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C₆–C₁₀ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5–10 miembros, y heteroaralquilo; o
- C₁–C₈ alquilo sustituido con halo, amino sustituido o insustituido, o hidroxí; o
 - C₃–C₁₀ cicloalquilo, cicloheteroalquilo de 4–10 miembros, C₆–C₁₀ arilo, aralquilo, heteroarilo de 5–10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de ellos es sustituido por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁–C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxí.
- 35 Los grupos 'sulfo sustituido' o 'éster del ácido sulfónico' ilustrativos son –S(O)₂O–(C₁–C₈ alquilo) y –S(O)₂O–(C₃–C₁₀ cicloalquilo), –S(O)₂O–(CH₂)_t(C₆–C₁₀ arilo), –S(O)₂O–(CH₂)_t(heteroarilo de 5–10 miembros), –S(O)₂O–(CH₂)_t(C₃–C₁₀ cicloalquilo), y –S(O)₂O–(CH₂)_t(cicloheteroalquilo de 4–10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo presente, puede ser sustituido en sí mismo por C₁–C₄ alquilo insustituido, halo, C₁–C₄ alcoxi insustituido, C₁–C₄ haloalquilo insustituido, C₁–C₄ hidroxialquilo insustituido, o C₁–C₄ haloalcoxi insustituido o hidroxí.
- 40 'Tiol' se refiere al grupo –SH.
- 45 Una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico químicamente factible, estable ya sea aromático o no aromático, se determina por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. Generalmente, un anillo heterocíclico puede tener uno a cuatro heteroátomos en la medida el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.
- 50 'Farmacéuticamente aceptable' significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora Federal o de un gobierno estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que se enumera en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente, en humanos.
- 55 'Sal farmacéuticamente aceptable' se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Particularmente, tales sales son no tóxicas pueden ser sales de adición básicas y sales de adición ácidas inorgánicas u orgánicas. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición ácidas, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropionico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3–(4–hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico acid, ácido 1,2–etano–disulfónico, ácido 2–hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4–clorobencenosulfónico, ácido 2–naftalenosulfónico, ácido 4–toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4–
- 60

metilbencilo[2.2.2]-oct-2-ene-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ión de metales alcalinos, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. La sales incluyen además, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contra-ión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes se ejemplifican por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares.

'Vehículo farmacéuticamente aceptable' se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual un compuesto de la invención se administra.

'Profármacos' se refiere a los compuestos, que incluyen derivados de los compuestos de la invención y descripción, que tienen grupos escindibles y devienen por solvolisis o bajo condiciones fisiológicas los compuestos de la invención y descripción que son farmacéuticamente activos in vivo. Tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de colina éster y similares, ésteres de N-alquil morfina y similares.

'Solvato' se refiere a formas del compuesto que se asocian con un solvente, usualmente por una reacción de solvolisis. Esta asociación física incluye enlace hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, en forma cristalina y pueden ser solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, y además incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas disolventes en la estructura reticular cristalina del sólido cristalino. 'Solvato' abarca los solvatos en fase de solución y los aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

'Sujeto' incluye los seres humanos. El término 'humano', 'paciente' y 'sujeto' se usan indistintamente en la presente descripción.

'Cantidad terapéuticamente efectiva' significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar ese tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad, y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto que se trata.

'Prevenir' o 'prevención' se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto a un agente causante de la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad antes de la aparición de la enfermedad).

'El término 'profilaxis' se relaciona con la 'prevención', y se refiere a una medida o procedimiento cuyo propósito es prevenir, más que tratar o curar una enfermedad. Los ejemplos no limitantes de las medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes hospitalizados con riesgo de trombosis debido, por ejemplo, a inmovilización; y la administración de un agente contra la malaria tal como cloroquina, antes de una visita a una región geográfica donde la malaria es endémica o el riesgo de contraer malaria es alto.

'Tratar' o 'tratamiento' de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, extensión o gravedad de al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra modalidad 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que no puede ser discernible por el sujeto. En aún otra modalidad, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a modular la enfermedad o trastorno, tanto físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una modalidad adicional, "tratar" o "tratamiento" se refiere a enlentecer la progresión de la enfermedad.

Los 'compuestos de la presente invención', y expresiones equivalentes, se entiende que abarcan los compuestos de las Fórmula(s) (VA), (VB), (VIA), (VIB), (VIIA) y (VIIB) como se reivindica en la presente descripción, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Igualmente, con referencia a los intermediarios, si ellos mismos se reivindican o no, abarcan sus sales, y solvatos, donde el contexto lo permita.

Cuando los intervalos se refieren en la presente, por ejemplo, pero sin limitarse a, C₁-C₈ alquilo, la cita de un intervalo deberá considerarse una representación de cada miembro de dicho intervalo.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad en sus formas de ácido y derivado de ácido, pero en la forma sensible al ácido frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retardada en el organismo mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7–9, 21–24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los profesionales de la materia, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por la reacción del antecesor ácido con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por la reacción del compuesto antecesor ácido con una amina sustituida o insustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mezclados. Los ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos suspendidos en los compuestos de esta invención son profármacos particularmente útiles. En algunos casos se prefiere preparar profármacos tipo doble éster tales como (aciloxi)alquil ésteres o ((alcoxycarbonil)oxi)alquilésteres. Los profármacos particular son el C₁ a C₈ alquilo, C₂–C₈ alqueno, arilo, C₇–C₁₂ arilo sustituido, y C₇–C₁₂ arilalquil ésteres de los compuestos de la invención.

como se usa en la presente, el término 'variante isotópica' se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituye tal compuesto. Por ejemplo, una 'variante isotópica' de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tales como por ejemplo, deuterio (²H o D), carbono-13 (¹³C), nitrógeno-15 (¹⁵N), o similares. Se entenderá que, en un compuesto donde se hace dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, donde estén presentes, pueden variar, de manera que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ²H/D, cualquier carbono puede ser ¹³C, o cualquier nitrógeno puede ser ¹⁵N, y que la presencia y ubicación de tales átomos puede determinarse según la experiencia de un experto en la materia. Igualmente, la descripción puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, donde los compuestos resultantes pueden usarse para estudios del fármaco y/o distribución tisular del sustrato. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir ³H, y carbono-14, es decir ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vistas de su fácil incorporación y rápidos medios de detección. Además, los compuestos pueden prepararse para ser sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, y serían útiles en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente descripción, radioactivos o no, se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la descripción.

Se entenderá además que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o el arreglo de sus átomos en el espacio se llaman 'isómeros'. Los isómeros que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio se llaman 'estereoisómeros'.

Los estereoisómeros que no son imágenes espejo entre sí se llaman 'diastereómeros' y aquellos que son imágenes espejo no superponibles entre sí se llaman 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R– y S– de Cahn y Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiros o levógiros (es decir, como (+) o (–)–isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de este. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se llama una 'mezcla racémica'.

Los 'tautómeros' se refieren a los compuestos que son formas intercambiables de una estructura del compuesto particular, y que varía en el desplazamiento de los electrones y átomos de hidrógeno. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de n electrones y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci– y nitro– de fenilnitrometano, que se forman igualmente por tratamiento con ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de esta invención y descripción puede poseer uno o más centro asimétricos; dichos compuestos pueden producirse por lo tanto como (R)– o (S)–estereoisómeros individuales o como mezclas de estos.

A menos que se indique de cualquier otra forma, la descripción o mención de un compuesto particular en la descripción y reivindicaciones pretende incluir los enantiómeros individuales y mezclas, racémico o de cualquier otra forma, de este. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica.

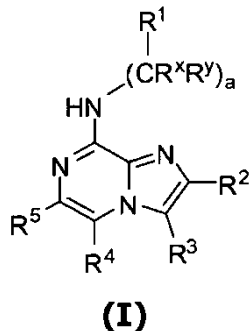
60 LOS COMPUESTOS

La presente invención se basa en el descubrimiento de que los compuestos de imidazopirazina de la invención son

útiles para el tratamiento de la infección viral, particularmente VHC, HRV, Sb, y/o CVB. La presente invención además proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención.

En un aspecto general, la descripción se relaciona con los compuestos de la Fórmula (I)

5



en donde

10 R^1 es seleccionado de alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquilo sustituido;

R^2 y R^4 pueden ser los mismos o diferentes y son cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo y halo;

R^3 es seleccionado de halo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R^5 es seleccionado de H, halo, alquilo, arilo y arilo sustituido;

15 cada R^x y R^y pueden ser los mismos o diferentes y son cada uno independientemente seleccionados de H y alquilo; y a es seleccionado de 0, 1 o 2;

o un profármaco, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

o estereoisómeros, variantes isotópicas y tautómeros de estos.

En una modalidad particular de la descripción, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I):

20 R^1 es seleccionado de C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilo sustituido, C_6 - C_{10} arilo, C_6 - C_{10} arilo sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros, heteroarilo sustituido de 5-10 miembros, cicloheteroalquilo de 4-10 miembros y cicloheteroalquilo sustituido de 4-10 miembros;

R^2 y R^4 pueden ser los mismos o diferentes y son cada uno independientemente seleccionados de H, C_1 - C_6 alquilo y halo;

25 R^3 es seleccionado de halo, C_6 - C_{10} arilo, C_6 - C_{10} arilo sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros sustituido;

R^5 es seleccionado de H, halo, C_1 - C_6 alquilo, C_6 - C_{10} arilo y C_6 - C_{10} arilo sustituido;

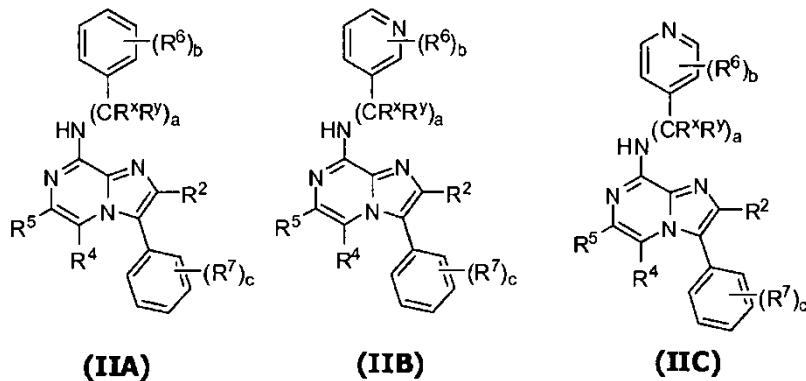
30 cada R^x y R^y pueden ser los mismos o diferentes y son cada uno independientemente seleccionados de H y C_1 - C_6 alquilo; y

a es seleccionado de 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad particular, la descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (IIA)-(IIC) más abajo:

35



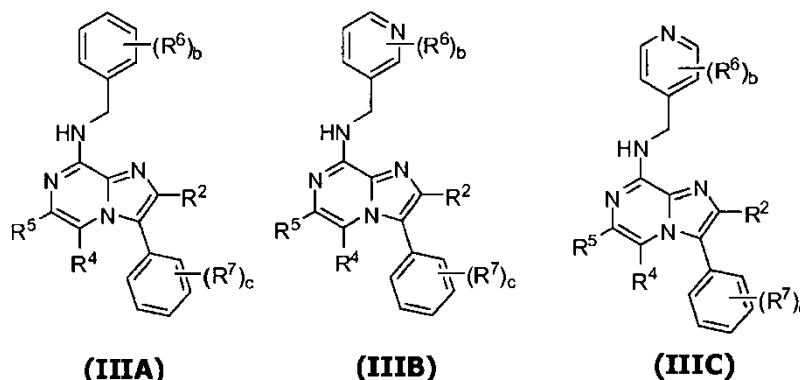
en donde

R^x , R^y , R^2 , R^4 , R^5 y a son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;

ES 2 404 415 T3

- 5 cada R^6 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CN, C_1-C_6 , alquil-OH, SO_2R^8 , CO_2R^8 , COR^8 , y $NHSO_2R^8$; cada R^7 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CF_3 , OCF_3 , C_1-C_6 alquil-OH, $NHSO_2R^9$, COR^8 , $NHCOR^8$, y NR^9R^{10} ; R^8 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, y NR^9R^{10} ; R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, C_1-C_6 alquilo, y C_1-C_6 alquilo sustituido; y b y c son cada uno seleccionados de 0, 1, 2 o 3.
- 10 En una modalidad particular de la descripción, con respecto a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC):
 R^x , R^y , R^2 , R^4 , R^5 y a son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;
 cada R^6 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CN, C_1-C_6 alquil-OH, SO_2R^8 , CO_2R^8 , COR^8 , y $NHSO_2R^8$;
- 15 cada R^7 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CF_3 , OCF_3 , C_1-C_6 alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, y NR^9R^{10} ;
 R^8 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, y NR^9R^{10} ;
 R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, C_1-C_6 alquilo, y C_1-C_6 alquilo sustituido; y b y c son seleccionados de 0, 1, 2 o 3.
- 20 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^2 , R^4 y R^5 son seleccionados de H, Me, y Et.
- 25 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^2 , R^4 y R^5 son seleccionados de H y Me.
- En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC) R^x y R^y son ambos H.
- 30 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^6 es seleccionado de halógeno, CF_3 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, C_1-C_6 alquil-OH, SO_2R^8 , y COR^8 .
- 35 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^6 es seleccionado de halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, C_1-C_6 alquil-OH, y SO_2R^8 .
- 40 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^6 es seleccionado de halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquil-OH y SO_2R^8 .
- 45 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^6 es SO_2R^8 , donde R^8 es C_1-C_6 alquilo, o NR^9R^{10} .
- En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^7 es seleccionado de OH, NO_2 , C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, NR^9R^{10} , $NHSO_2R^8$ y $NHCOR^8$.
- 50 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^7 es seleccionado de OH, NO_2 , NH_2 , C_1-C_6 alcoxi, halógeno, C_1-C_6 alquilo, $NHSO_2R^8$ y $NHCOR^8$; donde R^8 es C_1-C_6 alquilo.
- 55 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^7 es seleccionado de OH, NO_2 , NH_2 , y COR^8 ; donde R^8 es C_1-C_6 alquilo.
- En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIA)-(IIC), R^7 es seleccionado de OH, NO_2 , NH_2 , OMe, halógeno, $NHSO_2R^8$ y $NHCOR^8$; donde R^8 es C_1-C_6 , alquilo.
- 60 En una modalidad particular, los compuestos de la descripción are de acuerdo con la Fórmula (IIB) o (IIC).

En una modalidad particular, la descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (IIIA)–(IIIC) más abajo:



5

en donde

R², R⁴ y R⁵ son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;

10 cada R⁶ puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, C₁–C₆ haloalquilo, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alcoxi sustituido, CN, C₁–C₆ alquil–OH, SO₂R⁸, CO₂R⁸, COR⁸, y NHSO₂R⁸;
 cada R⁷ puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO₂, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alcoxi sustituido, C₁–C₆ haloalquilo, OCF₃, alquil–OH, NHSO₂R⁹, COR⁸, NHCOR⁸, y NR⁹R¹⁰;
 R⁸ es seleccionado de H, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, y NR⁹R¹⁰;
 R⁹ y R¹⁰ pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, C₁–C₆ alquilo, y C₁–C₆ alquilo sustituido; y
 15 b y c son seleccionados de 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC):

20

R², R⁴ y R⁵ son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;

25 cada R⁶ puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, CF₃, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alcoxi sustituido, CN, C₁–C₆, alquil–OH, SO₂R⁸, CO₂R⁸, COR⁸, y NHSO₂R⁸;
 cada R⁷ puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO₂, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alcoxi sustituido, CF₃, OCF₃, alquil–OH, NHSO₂R⁹, COR⁸, NHCOR⁸, y NR⁹R¹⁰;
 R⁸ es seleccionado de H, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, y NR⁹R¹⁰;
 R⁹ y R¹⁰ pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, C₁–C₆ alquilo, y C₁–C₆ alquilo sustituido; y
 b y c son seleccionados de 0, 1, 2 o 3.

30

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC):

35

R², R⁴ y R⁵ son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;

35 cada R⁶ puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆, haloalquilo, C₁–C₆, alcoxi, CN, C₁–C₆ alquil–OH, SO₂R⁸, CO₂R⁸, COR⁸, y NHSO₂R⁸;
 cada R⁷ pueden ser los mismos o diferentes y es seleccionado de OH, halo, CN, NO₂, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ haloalquilo, OCF₃, alquil–OH, NHSO₂R⁹, COR⁸, NHCOR⁸, y NR⁹R¹⁰;
 R⁸ es seleccionado de H, C₁–C₆ alquilo, y NR⁹R¹⁰;
 R⁹ y R¹⁰ pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H y C₁–C₆ alquilo; y b y c son seleccionados de
 40 0, 1, 2 o 3.

45

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC):

45

R², R⁴ y R⁵ son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;

45 cada R⁶ puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C₁–C₆ alquilo, CF₃, C₁–C₆ alcoxi, CN, C₁–C₆ alquil–OH, SO₂R₈, CO₂R₈, COR₈, y NHSO₂R₈;
 cada R⁷ puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO₂, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆, alcoxi, CF₃, OCF₃, alquil–OH, NHSO₂R₉, COR₈, NHCOR₈, y NR₉R₁₀;
 R⁸ es seleccionado de H, C₁–C₆ alquilo, NR₉R₁₀;

R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H y C_1-C_6 alquilo; y b y c son seleccionados de 0, 1, 2 o 3.

5 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC):

R^2 , R^4 y R^5 son como los definidos para la Fórmula (I) anterior,
 cada R^6 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CN, C_1-C_6 alquil-OH, SO_2R^8 , CO_2R^8 , COR^8 , y $NHSO_2R^8$;
 10 cada R^7 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, C_1-C_6 haloalquilo, OCF_3 , alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, y NR^9R^{10} ;
 R^8 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, y NR^9R^{10} ;
 R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, C_1-C_6 alquilo, y C_1-C_6 alquilo sustituido;
 b y c son seleccionados de 0, 1, 2 o 3.

15 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC):

R^2 , R^4 y R^5 son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;
 20 cada R^6 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, CN, C_1-C_6 alquil-OH, SO_2R^8 , CO_2R^8 , COR^8 y $NHSO_2R^8$;
 cada R^7 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalquilo, OCF_3 , alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, y NR^9R^{10} ;
 R^8 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, y NR^9R^{10} ;
 25 R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, y C_1-C_6 alquilo; y b y c son seleccionados de 0, 1, 2 o 3.

30 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC):

R^2 , R^4 y R^5 son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;
 cada R^6 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, CF_3 , C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CN, C_1-C_6 alquil-OH, SO_2R^8 , CO_2R^8 , COR^8 , y $NHSO_2R^8$;
 35 cada R^7 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CF_3 , OCF_3 , alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, y NR^9R^{10} ;
 R^8 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, y NR^9R^{10} ;
 R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, C_1-C_6 alquilo, y C_1-C_6 alquilo sustituido; y
 b y c son seleccionados de 0, 1, 2 o 3.

40 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC):

R^2 , R^4 y R^5 son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;
 cada R^6 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C_1-C_6 alquilo, CF_3 , C_1-C_6 alcoxi, CN, C_1-C_6 alquil-OH, SO_2R^8 , CO_2R^8 , COR^8 , y $NHSO_2R^8$;
 45 cada R^7 puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de OH, halo, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, CF_3 , OCF_3 , alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, y NR^9R^{10} ;
 R^8 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, NR^9R^{10} ;
 R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, y C_1-C_6 alquilo; y b y c son seleccionados de
 50 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R^2 , R^4 y R^5 son seleccionados de H, Me, y Et.

55 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R^2 , R^4 y R^5 son seleccionados de H y Me.

60 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R^6 es seleccionado de halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, C_1-C_6 alquil-OH, SO_2R^8 y COR^8 .

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las

Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R⁶ es seleccionado de halógeno, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alcoxi sustituido, C₁–C₆ alquil–OH, y SO₂R⁸.

5 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R⁶ es seleccionado de halógeno, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alquil–OH y SO₂R⁸.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R⁶ es seleccionado de halógeno, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alquil–OH, COR⁸ y SO₂R⁸.

10 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R⁶ es SO₂R⁸, donde R⁸ es C₁–C₆ alquilo o NR⁹R¹⁰.

15 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R⁷ es seleccionado de OH, NO₂, C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alcoxi sustituido, halógeno, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, NR⁹R¹⁰, NHSO₂R⁸ y NHCOR⁸.

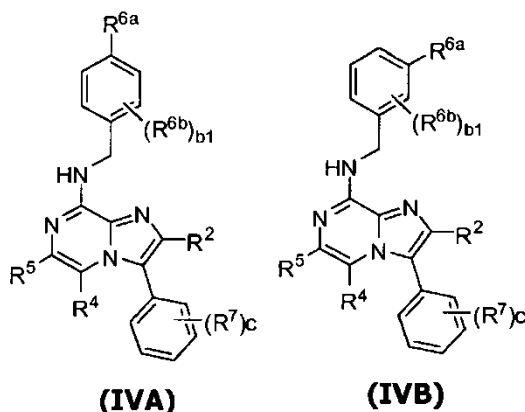
20 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R⁷ es seleccionado de OH, NO₂, NH₂, C₁–C₆ alcoxi, halógeno, C₁–C₆ alquilo, NHSO₂R⁸ y NHCOR⁸; donde R⁸ es C₁–C₆ alquilo.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R⁷ es seleccionado de OH, NO₂, NH₂, y COR⁸; donde R⁸ es C₁–C₆ alquilo.

25 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IIIA)–(IIIC), R⁷ es seleccionado de OH, NO₂, NH₂, OMe, halógeno, NHSO₂R⁸ y NHCOR⁸; donde R⁸ es C₁–C₆ alquilo.

En una modalidad particular, los compuestos de la descripción son de acuerdo con la Fórmula (IIIB) o (IIIC).

30 En una modalidad particular, la presente descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con la Fórmula (IVA) o (IVB) más abajo:

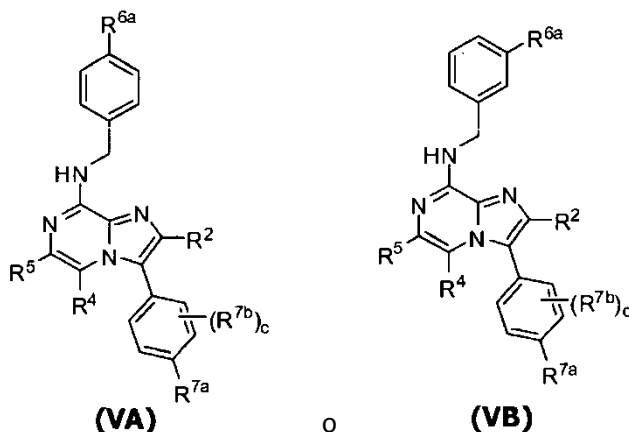


35 en donde
R², R⁴, R⁵, y R⁷ son como los definidos para las Fórmulas (I) y (IIA)–(IIC) anteriores;
R^{6a} es seleccionado de halo, OH, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, CF₃, C₁–C₆, alcoxi, C₁–C₆ alcoxi sustituido, CN,
C₁–C₆ alquil–OH, SO₂R⁸, CO₂R⁸, COR⁸, y NHSO₂R⁸;
40 cada R^{6b} puede ser el mismo o diferente y es seleccionado de halo, OH, C₁–C₆ alquilo, C₁–C₆ alquilo sustituido, CF₃,
C₁–C₆ alcoxi, C₁–C₆ alcoxi sustituido, CN, C₁–C₆ alquil–OH, SO₂R⁸, CO₂R⁸, COR⁸, y NHSO₂R⁸;
b1 es 0, 1, o 2; y
c es 0, 1, 2 o 3.

45 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (IVA) o (IVB),
R², R⁴ y R⁵ son seleccionados de H, Me, y Et.

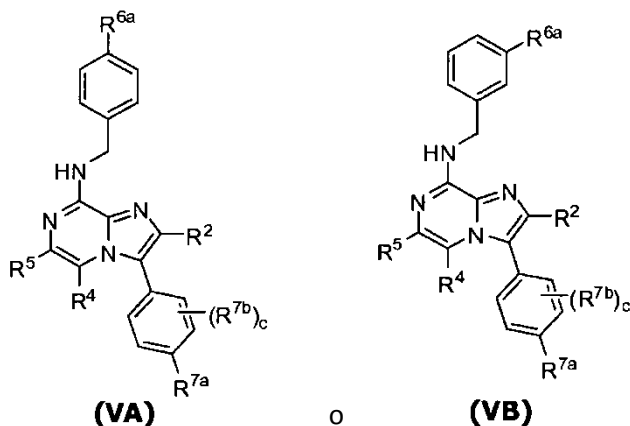
En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (IVA) o (IVB),
R², R⁴ y R⁵ son seleccionados de H y Me.

- 5 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (IVA) o (IVB), R^{6a} es seleccionado de halo, OH, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, CF_3 , C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, C_1-C_6 alquil-OH y SO_2R^8 , donde R^8 es C_1-C_6 alquilo y NR^9R^{10} .
- 10 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (IVA) o (IVB), R^{6a} es SO_2R^8 , donde R^8 es C_1-C_6 alquilo o NR^9R^{10} .
- 15 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (IVA) o (IVB), R^{6a} es SO_2R^8 , donde R^8 es C_1-C_6 alquilo.
- 20 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (IVA) o (IVB), R^{6b} es seleccionado de halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi y OH.
- 25 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IVA) o (IVB), R^7 es seleccionado de OH, NO_2 , C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, NR^9R^{10} , $NHSO_2R^8$ y $NHCOR^8$.
- 30 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IVA) o (IVB), R^7 es seleccionado de OH, NO_2 , NH_2 , C_1-C_6 alcoxi, halógeno, C_1-C_6 alquilo, $NHSO_2R^8$ y $NHCOR^8$; donde R^8 es C_1-C_6 alquilo.
- 35 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IVA) o (IVB), R^7 es seleccionado de OH, NO_2 , NH_2 , y COR^8 ; donde R^8 es C_1-C_6 alquilo.
- En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (IVA) o (IVB), R^7 es seleccionado de OH, NO_2 , NH_2 , OMe, halógeno, $NHSO_2R^8$ y $NHCOR^8$; donde R^8 es C_1-C_6 alquilo.
- En una modalidad particular, la presente invención y descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (VA) o (VB) más abajo:



- 40 En una modalidad particular, la presente descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (VA) o (VB), en donde R^2 , R^4 , R^5 , y R^{6a} son como los definidos para las Fórmulas (I) y (IIA)-(IIC) anteriores; R^{7a} es seleccionado de H, OH, OCH_3 , halógeno, NH_2 , CH_2-OH y $NHCOR^8$; cada R^{7b} es seleccionado de OH, halo, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CF_3 , OCF_3 , alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, y NR^9R^{10} ;
- 45 R^8 es seleccionado de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilo sustituido, y NR^9R^{10} ;
- R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H, C_1-C_6 alquilo, y C_1-C_6 alquilo sustituido; y c es 0 o 1.

En un primer aspecto la invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (VA) o (VB)



5

en donde

R², R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados de H, Me y Et;

R^{6a} es SO₂R⁸;

R^{7a} es seleccionado de OH, OCH₃, halógeno, NH₂, CH₂-OH y NHCOR⁸;

10 cada R^{7b} es seleccionado de OH, halógeno, CN, NO₂, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi sustituido, CF₃, OCF₃, C₁-C₆ alquil-OH, NHSO₂R⁹, NHCOR⁸, y NR⁹R¹⁰;

R⁸ es C₁-C₆ alquilo o NR⁹R¹⁰;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente seleccionados de H y C₁-C₆ alquilo; y

c es 0 o 1;

15 en donde C₁-C₆ alcoxi sustituido se refiere a OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, OCH₂-ciclopropilo, OCH₂CH₂OH u OCH₂CH₂NMe₂.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R², R⁴ y R⁵ son seleccionados de H, Me, y Et.

20

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R², R⁴ y R⁵ son seleccionados de H y Me.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R^{6a} es seleccionado de halo, OH, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquilo sustituido, CF₃, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi sustituido, C₁-C₆ alquil-OH y SO₂R⁸, donde R⁸ es C₁-C₆ alquilo o NR⁹R¹⁰.

25

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R^{6a} es SO₂R⁸, donde R⁸ es C₁-C₆ alquilo o NR⁹R¹⁰.

30

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R^{6a} es SO₂R⁸, donde R⁸ es NR⁹R¹⁰ y R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente seleccionados de H y C₁-C₆ alquilo.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R^{6a} es SO₂R⁸, donde R⁸ es C₁-C₆ alquilo.

35

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R^{6a} es seleccionado de halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi y OH.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R^{7a} es seleccionado de H, OH, NH₂ y OMe.

40

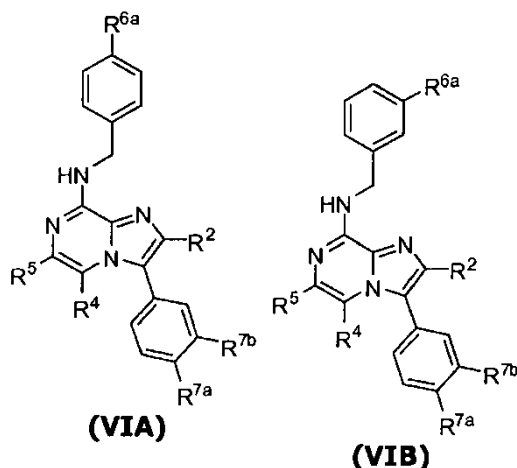
En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R^{7b} es seleccionado de OH, halo, NO₂ NH₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquilo sustituido, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi sustituido, C₁-C₆ alquil-OH, NHSO₂R⁹ y NHCOR⁸.

45

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), R^{7b} es seleccionado de OH, halo, NO₂ NH₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquil-OH, NHSO₂R⁹ y NHCOR⁸.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VA) o (VB), c es 0.

5 En una modalidad particular, la presente invención y descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB) más abajo:



10 En una modalidad particular, la presente descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (VIA) o (VIB), en donde

R^2 , R^4 , R^5 , son como los definidos para la Fórmula (I) anterior;

R^{6a} es seleccionado de H, SO_2R^8 , $NHSO_2R^8$, CO_2H y CH_2OH ;

R^8 es seleccionado de H, alquilo y NR^9R^{10} ;

R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H y alquilo;

15 R^{7b} es seleccionado de H, OH, halógeno, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CH_3 , CH_2-OH , CH_3 , $-NHSO_2R^8$ y $-COR^8$; y R^{7a} es seleccionado de H, OH, OCH_3 , halógeno, NH_2 , $-CH_2-OH$ y $-NHCOR^8$.

20 En una modalidad particular, la presente invención se relaciona con los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (VIA) o (VIB), en donde

R^2 , R^4 y R^5 son independientemente seleccionados de H, Me y Et;

R^{6a} es SO_2R^8 ;

R^{7a} es seleccionado de OH, OCH_3 , halógeno, NH_2 , CH_2-OH y $-NHCOR^8$;

R^{7b} es seleccionado de H, OH, halógeno, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CH_3 , CH_2-OH , y $-NHSO_2R^8$;

25 R^8 es C_1-C_6 alquilo o NR^9R^{10} ; y

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente seleccionados de H y C_1-C_6 alquilo.

30 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB), R^2 , R^4 y R^5 son seleccionados de H, Me, y Et.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB), R^2 , R^4 y R^5 son seleccionados de H y Me.

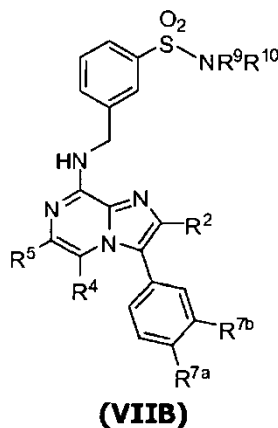
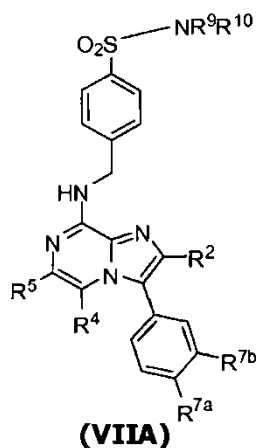
35 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB), R^{6a} es SO_2R^8 , donde R^8 es C_1-C_6 alquilo.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB), R^{6a} es SO_2R^8 , donde R^8 es NR^9R^{10} .

40 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB), R^{6a} es SO_2R^8 , donde R^8 es NR^9R^{10} y R^9 y R^{10} son cada uno independientemente seleccionados de H y C_1-C_6 alquilo.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB), R^{7a} es seleccionado de H, OH, NH_2 y OMe.

45 En una modalidad particular, la presente invención y descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIIA) o (VIIB) más abajo:



5 En una modalidad particular, la presente descripción se relaciona con los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (VIIA) o (VIIB), en donde:

10 R^2 , R^4 , y R^5 son como los definidos para las Fórmulas (I) anterior;
 R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H y alquilo; '
 R^{7b} es seleccionado de H, OH, halógeno, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NO_2 y CH_3 ; y
 R^{7a} es seleccionado de H, OH, OCH_3 , halógeno y NH_2 .

15 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula (VIIA) o (VIIB)
 R^2 , R^4 , y R^5 son independientemente seleccionados de H, Me y Et;
 R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H y C_1 - C_6 alquilo;
 R^{7b} es seleccionado de H, OH, halógeno, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NO_2 y CH_3 ; y
 R^{7a} es seleccionado de OH, OCH_3 , halógeno y NH_2 .

20 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula (VIIA) o (VIIB)
 R^2 , R^4 , y R^5 son independientemente seleccionados de H, Me y Et;
 R^9 y R^{10} pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados de H y C_1 - C_6 alquilo;
 R^{7b} es seleccionado de H, OH, halógeno, OCH_3 , NO_2 y CH_3 ; y
 R^{7a} es seleccionado de OH, OCH_3 , halógeno y NH_2 .

25 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmula (VIA), (VIB), (VIIA) y (VIIB) descritas anteriormente R^2 , R^4 y R^5 son seleccionados de H, Me, y Et.

En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmula (VIA), (VIB), (VIIA) y (VIIB) descritas anteriormente R^2 , R^4 y R^5 son seleccionados de H y Me.

30 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) y (VIIB) anteriores, R^2 , R^4 y R^5 son H.

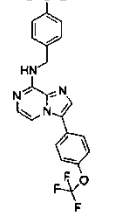
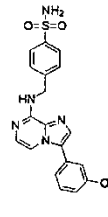
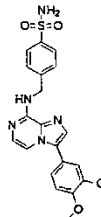
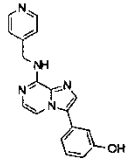
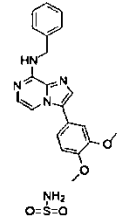
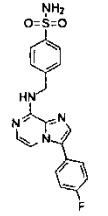
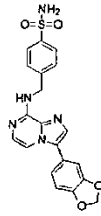
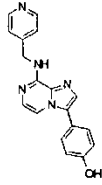
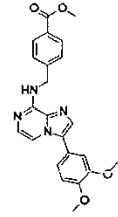
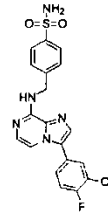
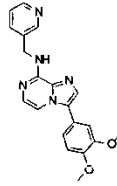
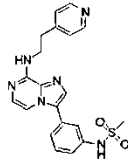
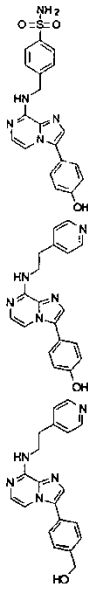
35 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) y (VIIB) anteriores, R^2 y R^4 son ambos H y R^5 es Me.

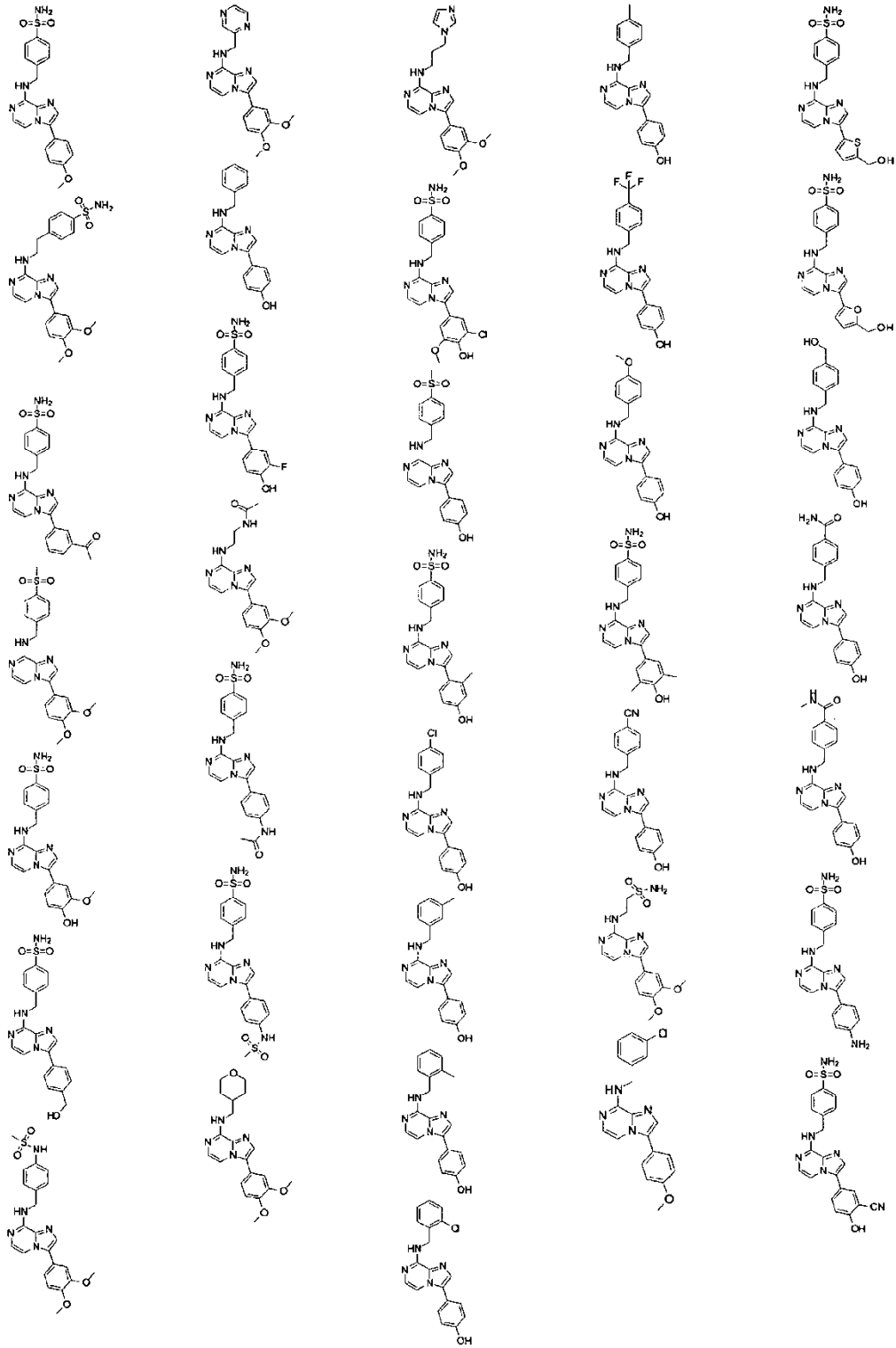
En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) y (VIIB) anteriores, R^2 es H, R^4 es Me y R^5 es H.

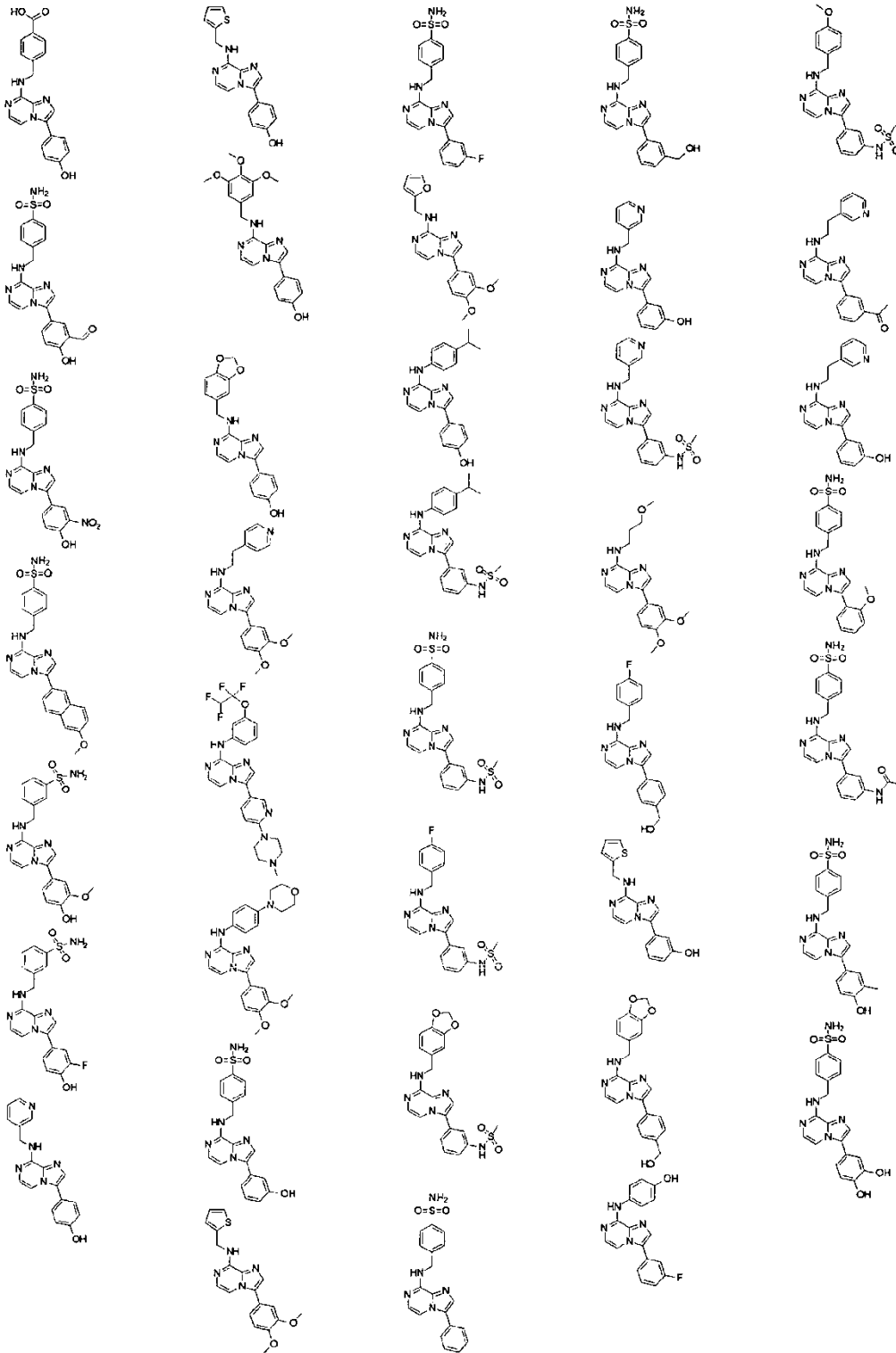
40 En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (VIA), (VIB), (VIIA) y (VIIB) anteriores, R^2 es Me, R^4 es H y R^5 es H.

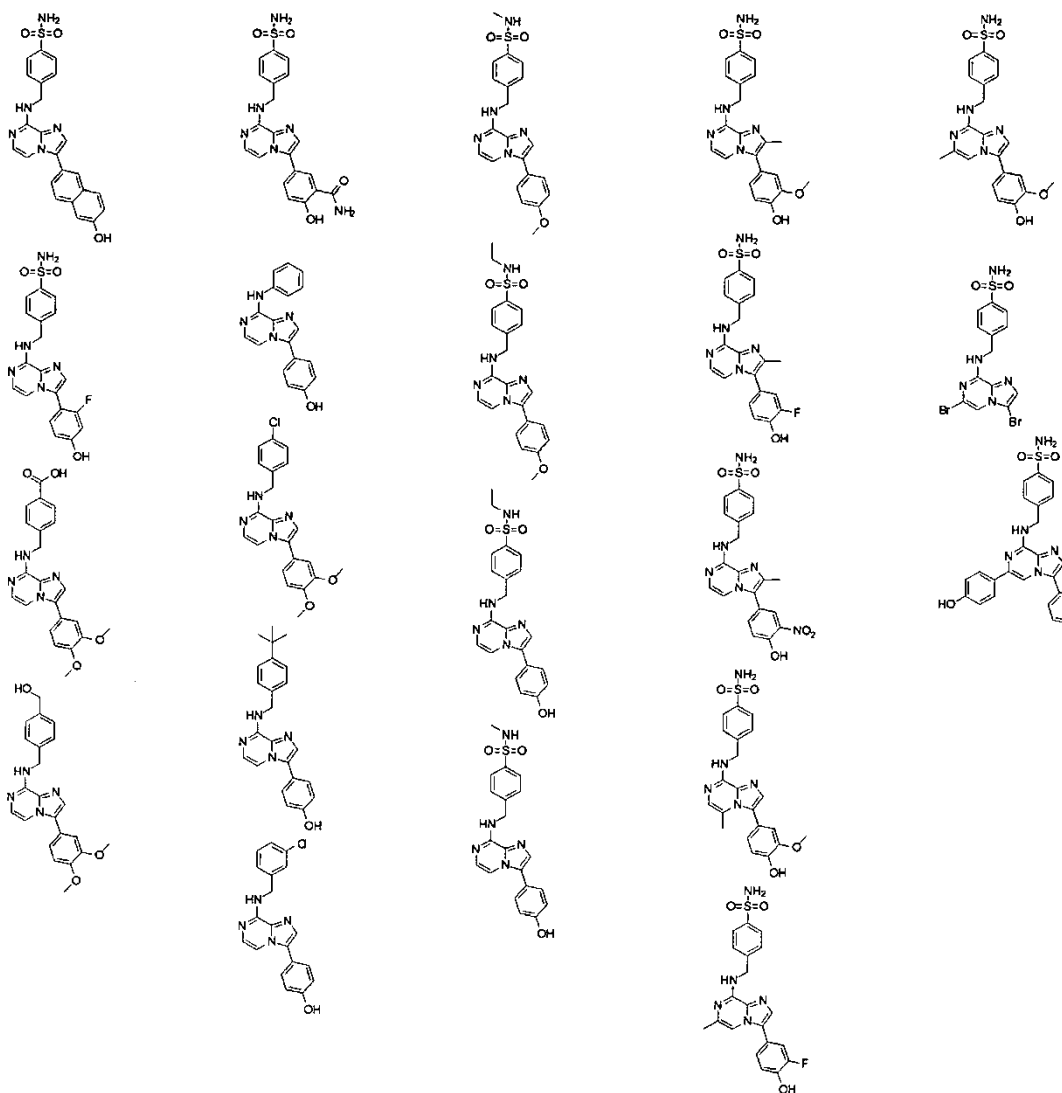
En una modalidad particular, con respecto a los compuestos de la descripción de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB), R^{7a} es seleccionado de H, OH, y OMe.

45 En una modalidad particular la presente invención y descripción se relaciona con un compuesto seleccionado de:









5 En ciertos aspectos, la presente descripción proporciona profármacos y derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas anteriores. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención y descripción, que tienen grupos metabólicamente escindibles y se convierten por solvolisis o bajo condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención y descripción, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de colina éster y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

10 Otros derivados de los compuestos de esta invención y descripción tienen actividad en sus formas de ácido y derivado de ácido, pero en la forma sensible al ácido frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retardada en el organismo mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs, págs. 7–9, 21–24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos bien conocidos por los profesionales de la materia, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por la reacción del antecesor ácido con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por la reacción del compuesto antecesor ácido con una amina sustituida o insustituida, o anhídridos ácidos, 15 o anhídridos mezclados. Los ésteres alifáticos o aromáticos simples, amidas y anhídridos derivados de grupos ácidos suspendidos en los compuestos de esta invención y descripción son profármacos preferidos. En algunos casos se prefiere preparar profármacos tipo doble éster tales como (aciloxi)alquil ésteres o ((alcoxicarbonil)oxi)alquilésteres. Son particularmente útiles el C₁ a C₈ alquilo, C₂–C₈ alqueno, arilo, C₇–C₁₂ arilo sustituido, y C₇–C₁₂ arilalquil ésteres de los compuestos de la invención y descripción.

20 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

25 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de esta invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la industria farmacéutica y comprender al menos un compuesto activo.

5 Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto que realmente se administra se determinará típicamente por un médico a la luz de las circunstancias pertinentes, incluida la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso, y la respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por una variedad de rutas que incluyen oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la ruta pretendida de entrega, los compuestos de esta invención se formulan preferentemente como composiciones inyectables u orales o como bálsamos, como lociones o como parches todos para administración transdérmica.

15 Las composiciones para administración oral pueden tener la forma de soluciones o suspensiones en volumen líquidas, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en una forma de dosificación unitaria para facilitar la dosificación precisa. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampulas o jeringas prellenadas, premedidas de las composiciones líquidas o pastillas, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto de ácido furansulfónico es usualmente un componente menor (de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso o preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) el resto son varios vehículos o portadores y ayudas para el procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

25 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con amortiguadores, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato magnésico; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente dulcificante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como yerbabuena, metil salicilato, o sabor de naranja.

30 Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o –solución salina tamponada de fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en esas composiciones es típicamente un componente menor, frecuentemente es de aproximadamente 0.05 a 10% en peso y el resto es el portador inyectable y similares.

35 Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como un ungüento o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s), generalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% en peso, y con mayor preferencia de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15% en peso. Cuando se formulan como un ungüento, los ingredientes activos típicamente se combinarán con una base parafínica o un ungüento miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo una base de crema aceite–en–agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la materia e incluyen generalmente ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica de estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas las formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen dentro del alcance de esta invención.

40 Los compuestos de esta invención pueden administrarse además por un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica puede realizarse usando un parche del tipo membrana porosa o reservorio, o de una variedad matriz sólida.

45 Los componentes anteriormente–descritos para las composiciones administrables oralmente administrable, inyectables o administrable en forma tópica son meramente representativas. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ma edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

50 Los compuestos de esta invención pueden administrarse además en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de entrega del fármaco de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences.

60 En aún otra modalidad, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica de combinación que comprende: a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente

activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa glucosidasa, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de estos.

5 En una modalidad particular, la presente invención proporciona que uno o más de los compuestos de la presente invención puedan ser combinados con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de interferones, por ejemplo, rIFN- α 2b pegilado, rIFN- α 2a pegilado, rIFN- α 2a, IFN α de consenso (infergen), feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN- β , infergen + actimmune, IFN- ω con DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, interferon alfa oral, IFN α -2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, y IFN- β pegilado; análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, y viramidina (taribavirina); inhibidores de polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI- 6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, y GSK625433; inhibidores de proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, SCH- 503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191; inhibidores de la alfa glucosidasa, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231 B; hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, y MitoQ; inhibidores no nucleósidos del VHC, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, GS-9190, A-831, y A-689; y otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavtuximab, Oglufanide, y VX-497 (merimepodib). Es posible además combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes activos en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La co-administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes activos generalmente se refiere a administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes activos, de manera que estén presentes cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la invención y uno o más de otros agentes activos en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de las dosificaciones unitarias de uno o más de otros agentes activos, por ejemplo, administración de los compuestos de la invención dentro de segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguido dentro de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos. Alternativamente, una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos pueden administrarse primero, seguido por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención dentro de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguido después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos primero, seguido después de un periodo de hora (por ejemplo, 1-12 horas), por administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" o "efecto sinérgico", es decir el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan al usar los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede obtener cuando los ingredientes activos se: (1) co-formulan y administran o entregan simultáneamente en una formulación combinada; (2) entregan de manera alterna o en paralelo como las formulaciones separadas; o (3) por cualquier otro régimen. Cuando se entregan en una terapia de alternación, puede lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o entregan secuencialmente, por ejemplo, en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o por diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general durante la terapia alternativa, una dosis eficaz de cada ingrediente activo se administra de forma secuencial, es decir, consecutivamente, mientras en una terapia combinada, las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que pueden prepararse de acuerdo con la presente invención. La presente invención, sin embargo, no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

55 **Formulación 1 – Tabletetas**

Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Una pequeña cantidad de estearato magnésico se añade como un lubricante. La mezcla se forma en tabletetas de 240-270 mg (80-90 mg del compuesto activo de amida por tableta) en una prensa para tabletetas.

Formulación 2 – Cápsulas

Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso aproximada de 1:1. La mezcla se rellena en cápsulas de 250 mg (125 mg del compuesto activo de amida por cápsula).

Formulación 3 – Líquido

Un compuesto de la invención (125 mg), sacarosa (1.75 g) y goma xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla No. 10 U.S., y después se mezclan con una solución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. El benzoato de sodio (10 mg), sabor, y color se diluyeron con agua y se añadieron con agitación. Después se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 – Tabletas

Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Una pequeña cantidad de estearato magnésico se añade como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 450–900 mg (150–300 mg del compuesto activo de amida) en una prensa para tabletas.

Formulación 5 – Inyección

Un compuesto de la invención se disuelve o suspende en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación 6 – Tópica

Alcohol estearílico (250 g) y una vaselina blanca (250 g) se fundieron a aproximadamente 75°C y después una mezcla de un compuesto de la invención (50 g) metilparabeno (0.25 g), propilparaben (0.15 g), laurilsulfato sódico (10 g), y propilenglicol (120 g) disueltos en agua (aproximadamente 370 g) se añaden y la mezcla resultante se agita hasta se solidifica.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los presentes compuestos se usan como agentes terapéuticos para el tratamiento de infecciones virales en mamíferos, particularmente el tratamiento de flavivirus y otros virus de ARN de hebra positiva tales como los picornavirus. Más particularmente la presente invención proporciona compuestos que pueden usarse como agentes terapéuticos para el tratamiento de flavivirus y picornavirus, en particular VHC, HRV, Sb, y/o CVB, más particularmente en el tratamiento del VHC. En consecuencia, los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención encuentran uso como terapéuticos para prevenir y/o tratar infecciones virales en mamíferos incluyendo humanos.

En un aspecto del método de tratamiento, esta descripción proporciona un método de tratamiento o profilaxis en un mamífero susceptible de o aquejado con una infección viral, por ejemplo, un flavivirus tal como VHC y otros virus de ARN de hebra positiva, tales como el picornavirus poliovirus (Sb-1) y virus coxsackie B (CVB-2) el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, o uno o más de las composiciones farmacéuticas antes descritas.

Como otro aspecto de la invención se proporcionan los presentes compuestos de la invención para usar como un producto farmacéutico especialmente en el tratamiento o prevención de las condiciones y enfermedades antes mencionadas. En la presente se proporciona además el uso de los presentes compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una de las afecciones y enfermedades antes mencionadas.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento o prevención de una infección viral. En particular, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento o prevención de flavivirus o picornavirus. Más particularmente, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento y/o prevención del VHC, HRV, Sb y/o CVB. Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento y/o prevención del VHC.

En aún otra modalidad, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para usar en la prevención y/o tratamiento de una infección viral administrando una combinación que comprende a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa glucosidasa, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de estos.

En aún otra modalidad, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para usar en la prevención y/o tratamiento de una infección viral administrando una combinación que comprende a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y b) uno o más compuestos seleccionado del grupo que consiste de interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilados, rIFN-alfa 2a pegilados, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso (infergen), feron, reafteron, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, locteron, Albuferon, Rebif, interferón alfa Oral, IFNalpha-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta pegilado; análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, y viramidina (taribavirina); inhibidores de polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI- 6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, y GSK625433; inhibidores de proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, SCH- 503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339, e ITMN-191 ; inhibidores de la alfa glucosidasa, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231 B; hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, y MitoQ; inhibidores no nucleósidos of VHC, por ejemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, GS-9190, A-831, y A-689; y otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (viostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971 , NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811 , DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanide, y VX-497 (merimepodib).

Los niveles de dosis de inyección están en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg/kg/hora a al menos 10 mg/kg/hora, todos por de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente 24 a 96 horas. Un bolo precargado de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más puede administrarse además para alcanzar niveles en estado estable adecuados. No se espera que la dosis total máxima exceda de aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Para la prevención y/o tratamiento de afecciones a largo plazo, el régimen de tratamiento usualmente y se prolonga durante muchos meses o años de modo que se prefiere la dosificación oral para la conveniencia y tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, son representativos los regímenes de una a cinco especialmente dos a cuatro y típicamente tres dosis orales al día. Usando esos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto de la invención, cada una de las dosis preferidas proporciona de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg y especialmente aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles en sangre similares o inferiores que se alcanzan usando las dosis de inyección.

Cuando de usa para prevenir la aparición de una infección viral, los compuestos de esta invención se administrarán a un paciente con riesgo de desarrollar la afección, típicamente con el asesoramiento y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes con riesgo de desarrollar una infección viral particular generalmente incluyen aquellos que se han expuesto al virus en cuestión o aquellos que se han identificado por pruebas genéticas o tamizaje como particularmente susceptibles de desarrollar la infección viral.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como un solo agente activo o pueden pueden administrarse en combinación con otros agentes, incluyendo otros compuestos que muestran la misma actividad terapéutica o una similar, y que se determinan por ser seguros y eficaces para dicha administración combinada.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos de imidazopirazina de esta invención y descripción pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan las condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relación molar de los reactivos, solventes, presiones, etc.); sin embargo, otras condiciones del proceso pueden ser usadas a menos que de declare de cualquier otra forma. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos particulares o solvente usado, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por una persona con experiencia en la técnica por procedimientos de optimización de rutina.

Además, como resultará evidentes para aquellos con experiencia en la materia, pueden ser necesarios los grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales se sometan a reacciones indeseadas. La selección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en la misma.

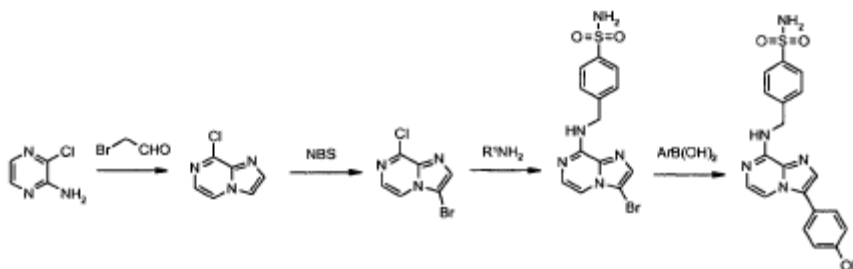
Los siguientes métodos se presentan con detalles de la preparación de los compuestos de imidazopirazina

representativos que se enumeraron anteriormente. Los compuestos de la invención y la descripción pueden prepararse a partir de reactivos y materiales de partida disponibles comercialmente o conocidos por aquellos con experiencia en la materia de la síntesis orgánica.

5 Ejemplos

Los compuestos representativos de la invención y los compuestos representativos de la descripción pueden prepararse de acuerdo con las rutas sintéticas esbozadas más abajo.

10 Método general 1



8-Cloro-imidazo[1,2-a]pirazina

15 Bromoacetaldehído dietil acetal (200 ml, 1.3 mol) y una solución de 48% HBr (48 ml) se calientan a reflujo por 1.5 horas, después se vierte en una suspensión de NaHCO₃ (100g) en propan-2-ol (1.6 l). El sólido resultante se filtra y 2-amino-3-cloropirazina (51.8 g, 0.4 mol) se añade a la solución después se calienta hasta reflujo, durante este tiempo se forma una solución clara que precipita durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se deja reposar toda la noche, y el sólido puede recogerse por filtración y se lava con propan-2-ol y Et₂O. El sólido se añade a una solución saturada de NaHCO₃ (500 ml) y DCM (1 l). La capa acuosa se separa del solvente orgánico y se vuelve a extraer con DCM (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan hasta secarse, para proporcionar un sólido marrón claro. Los licores de propan-2-ol y Et₂O del lavado de la torta de filtro, se evaporan para dar un sólido marrón pálido que se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM (X 3). Los dos sólidos se combinaron para proporcionar el compuesto 8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (59.1 g, 96%).

25

3-Bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina

30 A una solución de 8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (1.53 g, 0.01 mol) en DCM (30 ml) se añade N-bromosuccinimida (1.78 g, 0.01 mol) y la reacción se agita a temperatura ambiente por 2h. Después de este tiempo la solución se lava con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (2 x 20 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para dar 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (2.11 g, 96%).

4-[(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida

35 A una solución de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (2 g, 8.6 mmol) en ¹BuOH (5 ml) se añade 4-aminometil-bencenosulfonamida hidrocloreto (2.1 g, 9.5 mmol) y DIPEA (3.7 ml, 21.5 mmol). La reacción se calienta hasta 108 °C y se agita por 16h. Después de este tiempo la solución se deja enfriar, resultando en un precipitado blanco espeso. El precipitado se filtra y se lava con éter de dietilo para dar 4-[(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida como un sólido blanco (1.24 g, 38 %).

40

Compuesto de la invención 1: 4-[(3-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida

45 A un tubo de microondas de 5 ml se añade 4-[(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida (0.14 g, 0.379 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0.084 g, 0.417 mmol), Na₂CO₃ (0.1 g, 0.95 mmol), Pd(OAc)₂ (aprox. 7 mg, 0.028 mmol), y (óxido-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (20 mg, 0.038 mmol). La mezcla se suspende en DMF (3 ml) y agua (1 ml) y el recipiente se sella bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se calienta hasta 130 °C en el microondas CEM por 20 min después se deja enfriar y se filtra a través de celita y se lava con EtOAc. El filtrado se evapora y el residuo se toma en DMSO y se purifica por HPLC prep.. El producto, 4-[(3-(4-hidroxifenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida, se obtiene como un sólido blanco (32 mg, 19 %) (LC-MS m/z 396 [M+H]⁺).

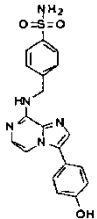
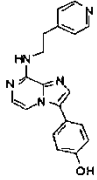
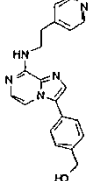
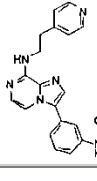
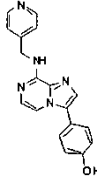
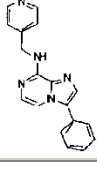
50

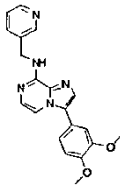
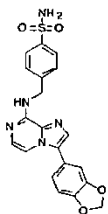
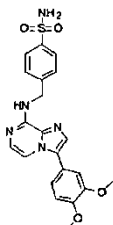
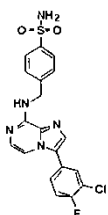
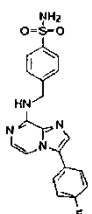
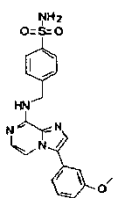
Compuestos de la invención 1, 9-11, 16, 19-22, 25, 27, 32, 33, 50, 51, 54, 56, 57, 88, 89, 91, 95, 100-112, 122-124, 135-140, 142-147, 158-163, 165-167, 169, 170, 173; y compuestos de la descripción 2-8, 12-15, 17, 18, 23, 24,

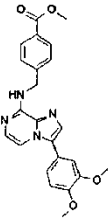
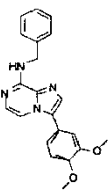
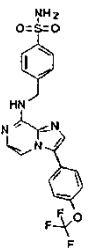
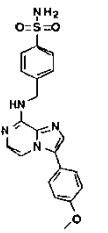
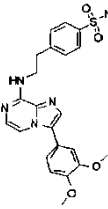
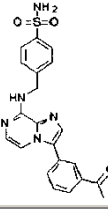
26, 28-31, 34-49, 52, 53, 55, 58-87, 90, 92-94, 96-99, 113-121, 125-134, 141, 148-157, 164, 168, 171, 172, 174 y 175

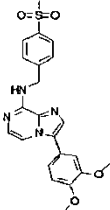
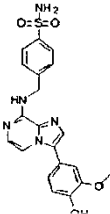
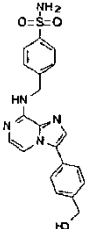
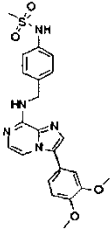
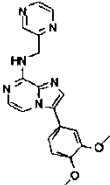
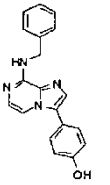
5 Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos para el Método general 1 y el Compuesto de la invención 1 pueden prepararse los compuestos en la **Tabla 1**

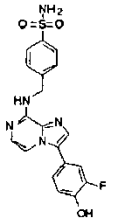
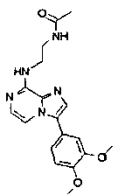
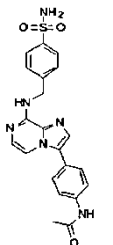
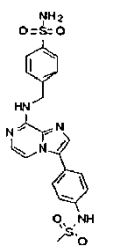
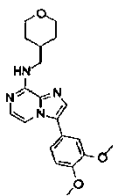
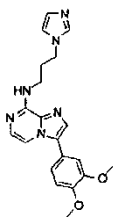
Tabla 1

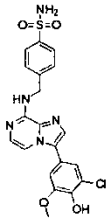
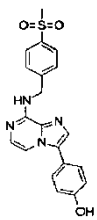
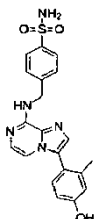
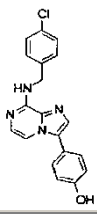
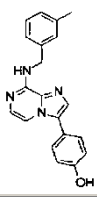
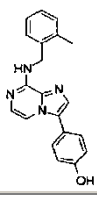
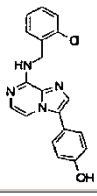
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
1 compuesto de la invención		m/z 396 [M+H] ⁺
2 compuesto de la descripción		m/z 332 [M+H] ⁺
3 compuesto de la descripción		m/z 346 [M+H] ⁺
4 compuesto de la descripción		m/z 409 [M+H] ⁺
5 compuesto de la descripción		m/z 318 [M+H] ⁺
6 compuesto de la descripción		m/z 318 [M+H] ⁺
7 compuesto de la descripción		m/z 362 [M+H] ⁺

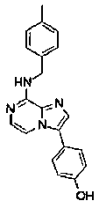
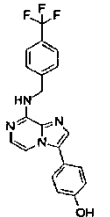
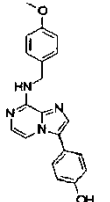
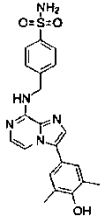
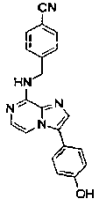
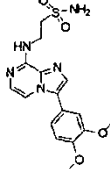
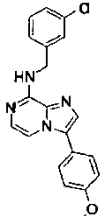
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
8 compuesto de la descripción		m/z 424 [M+H] ⁺
9 compuesto de la invención		m/z 440 [M+H] ⁺
10 compuesto de la invención		m/z 432 [M+H] ⁺
11 compuesto de la invención		m/z 398 [M+H] ⁺
12 compuesto de la descripción		m/z 410 [M+H] ⁺
13 compuesto de la descripción		m/z 419 [M+H] ⁺

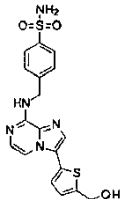
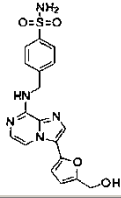
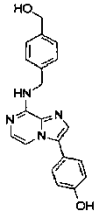
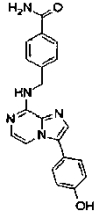
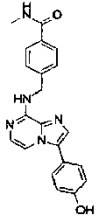
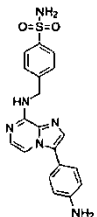
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
14 compuesto de la descripción		m/z 361 [M+H] ⁺
15 compuesto de la descripción		m/z 464 [M+H] ⁺
16 compuesto de la invención		m/z 410 [M+H] ⁺
17 compuesto de la descripción		m/z 454 [M+H] ⁺
18 compuesto de la descripción		m/z 422 [M+H] ⁺
19 compuesto de la invención		m/z 439 [M+H] ⁺

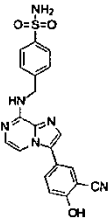
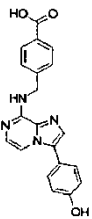
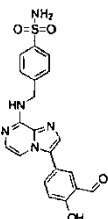
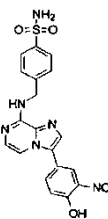
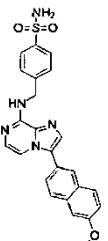
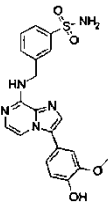
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
20 compuesto de la invención		m/z 426 [M+H] ⁺
21 compuesto de la invención		m/z 422 [M+H] ⁺
22 compuesto de la invención		m/z 454 [M+H] ⁺
23 compuesto de la descripción		m/z 363 [M+H] ⁺
24 compuesto de la descripción		m/z 317 [M+H] ⁺
25 compuesto de la invención		m/z 414 [M+H] ⁺

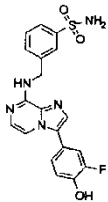
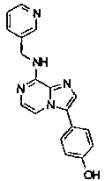
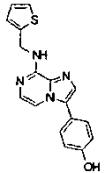
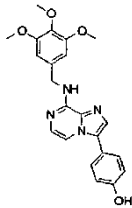
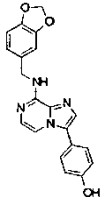
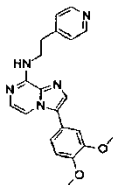
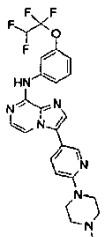
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
26 compuesto de la descripción		m/z 356 [M+H] ⁺
27 compuesto de la invención		m/z 437 [M+H] ⁺
28 compuesto de la descripción		m/z 473 [M+H] ⁺
29 compuesto de la descripción		m/z 369 [M+H] ⁺
30 compuesto de la descripción		m/z 379 [M+H] ⁺
31 compuesto de la descripción		m/z 460 [M+H] ⁺

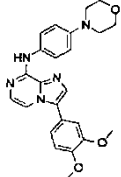
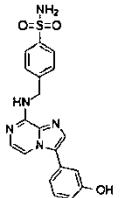
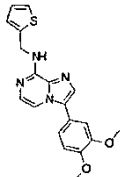
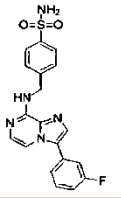
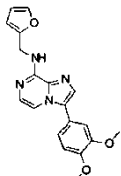
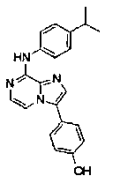
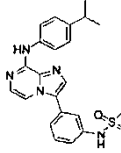
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
32 compuesto de la invención		m/z 395 [M+H] ⁺
33 compuesto de la invención		m/z 410 [M+H] ⁺
34 compuesto de la descripción		m/z 351 [M+H] ⁺
35 compuesto de la descripción		m/z 331 [M+H] ⁺
36 compuesto de la descripción		m/z 331 [M+H] ⁺
37 compuesto de la descripción		m/z 351 [M+H] ⁺
38 compuesto de la descripción		m/z 331 [M+H] ⁺

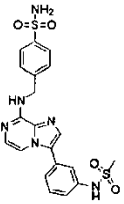
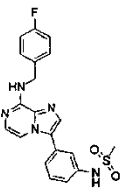
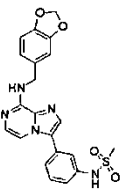
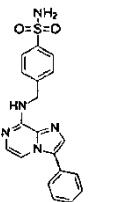
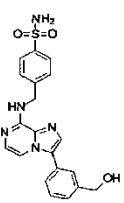
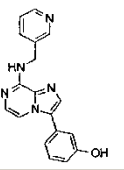
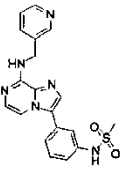
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
39 compuesto de la descripción		m/z 384 [M+H] ⁺
40 compuesto de la descripción		m/z 347 [M+H] ⁺
41 compuesto de la descripción		m/z 424 [M+H] ⁺
42 compuesto de la descripción		m/z 342 [M+H] ⁺
43 compuesto de la descripción		m/z 378 [M+H] ⁺
44 compuesto de la descripción		m/z 365 [M+H] ⁺

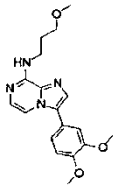
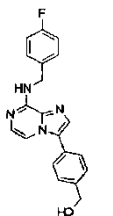
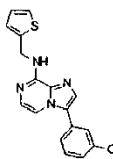
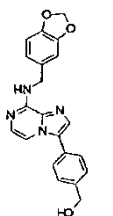
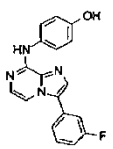
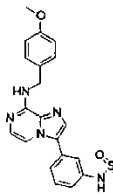
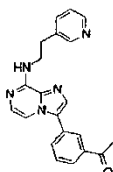
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
45 compuesto de la descripción		m/z 416 [M+H] ⁺
46 compuesto de la descripción		m/z 400 [M+H] ⁺
47 compuesto de la descripción		m/z 347 [M+H] ⁺
48 compuesto de la descripción		m/z 360 [M+H] ⁺
49 compuesto de la descripción		m/z 374 [M+H] ⁺
50 compuesto de la invención		m/z 395 [M+H] ⁺
51 compuesto de la invención		m/z 421 [M+H] ⁺

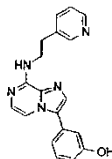
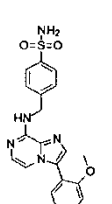
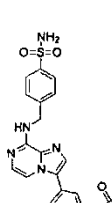
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
52 compuesto de la descripción		m/z 361 [M+H] ⁺
53 compuesto de la descripción		m/z 438 [M+H] ⁺
54 compuesto de la invención		m/z 441 [M+H] ⁺
55 compuesto de la descripción		m/z 460 [M+H] ⁺
56 compuesto de la invención		m/z 426 [M+H] ⁺
57 compuesto de la invención		m/z 414 [M+H] ⁺

Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
58 compuesto de la descripción		m/z 318 [M+H] ⁺
59 compuesto de la descripción		m/z 323 [M+H] ⁺
60 compuesto de la descripción		m/z 407 [M+H] ⁺
61 compuesto de la descripción		m/z 361 [M+H] ⁺
62 compuesto de la descripción		m/z 376 [M+H] ⁺
63 compuesto de la descripción		m/z 502 [M+H] ⁺
64 compuesto de la descripción		m/z 432 [M+H] ⁺

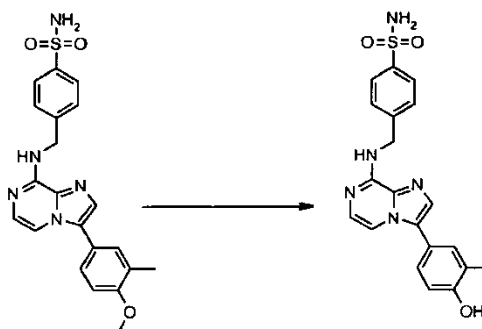
Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
65 compuesto de la descripción		m/z 396 [M+H] ⁺
66 compuesto de la descripción		m/z 367 [M+H] ⁺
67 compuesto de la descripción		m/z 398 [M+H] ⁺
68 compuesto de la descripción		m/z 351 [M+H] ⁺
69 compuesto de la descripción		m/z 345 [M+H] ⁺
70 compuesto de la descripción		m/z 422 [M+H] ⁺
71 compuesto de la descripción		m/z 473 [M+H] ⁺

Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
72 compuesto de la descripción		m/z 424 [M+H] ⁺
73 compuesto de la descripción		m/z 438 [M+H] ⁺
74 compuesto de la descripción		m/z 380 [M+H] ⁺
75 compuesto de la descripción		m/z 410 [M+H] ⁺
76 compuesto de la descripción		m/z 316 [M-H] ⁻
77 compuesto de la descripción		m/z 393 [M-H] ⁻
78 compuesto de la descripción		m/z 343 [M+H] ⁺

Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
79 compuesto de la descripción		m/z 349 [M+H] ⁺
80 compuesto de la descripción		m/z 323 [M+H] ⁺
81 compuesto de la descripción		m/z 375 [M+H] ⁺
82 compuesto de la descripción		m/z 321 [M+H] ⁺
83 compuesto de la descripción		m/z 424 [M+H] ⁺
84 compuesto de la descripción		m/z 358 [M+H] ⁺
85 compuesto de la descripción		m/z 330 [M-H] ⁻

Compuesto núm.	Estructura	LC-MS:MH ⁺
		
86 compuesto de la descripción		m/z 410 [M+H] ⁺
87 compuesto de la descripción		m/z 437 [M+H] ⁺

Compuesto de la invención 88



5

Compuesto de la invención 88: 4-[[3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida

10 A una solución de 4-[[3-(4-metoxi-3-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida (0.167 g, 0.39 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78°C se añadió tribromuro de boro (3.9 ml, 3.9 mmol, 1 M solución en diclorometano). La reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente después se apagó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se tomó en DMSO y se purificó por HPLC prep..

15

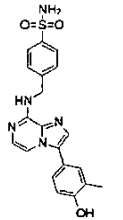
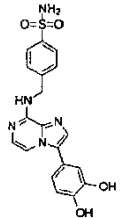
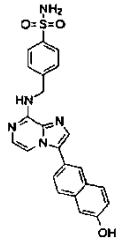
El producto, 4-[[3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida, se obtiene como un sólido blanco (25 mg, 16 %) (LC-MS m/z 410 [M+H]⁺).

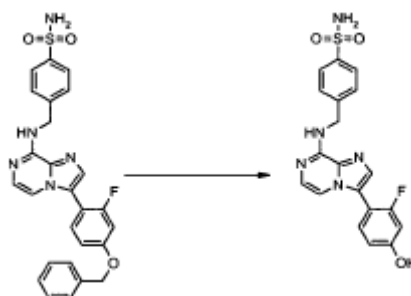
20

El Compuesto de la invención 89 y el Compuesto de la descripción 90 se prepararon de una manera similar.

Tabla 2

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
88 compuesto de la invención		m/z 410[M+H] ⁺

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
		
89 compuesto de la invención		m/z 412 [M+H] ⁺
90 compuesto de la descripción		m/z 460 [M+H] ⁺

Compuesto de la invención 91

5

Compuesto de la invención 91: 4-[[3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida

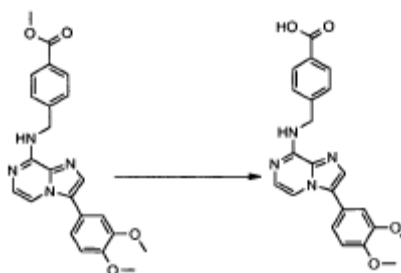
10 A una solución de 4-[[3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida (0.110 g, 0.218 mmol) y ciclohexadieno (0.41 ml, 4.36 mmol) en etanol (3 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0.03 g, 0.043 mmol, 20 mol%). La reacción se calentó hasta reflujo por 2 horas después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de celita y se concentró al vacío. El material crudo se tomó en DMSO y se purificó por HPLC prep.. El producto, 4-[[3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida, se obtiene como un sólido blanco (20 mg, 22 %) (LC-MS m/z 414 [M+H]⁺).

15

Tabla 3

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
91 compuesto de la invención		m/z 414 [M+H] ⁺

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺

Compuesto de la descripción 92

5

Compuesto de la descripción 92: ácido 4-([3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil)-benzoico

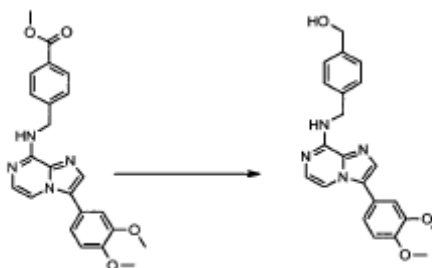
10 A una solución de metil éster del ácido 4-[[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-benzoico (0.20 g, 0.48 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió hidróxido de litio (0.72 ml, 0.72 mmol, 1 M solución acuosa). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas después se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se acidificó con 1 M HCl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto, ácido 4-[[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-benzoico, se obtiene como un sólido blanco

15 hueso (50 mg, 26 %) (LC-MS m/z 405 [M+H]⁺).

Tabla 4

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
92 compuesto de la descripción		m/z 405 [M+H] ⁺

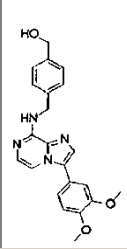
20

Compuesto de la descripción 93

Compuesto de la descripción 93: (4-[[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-fenil)-metanol

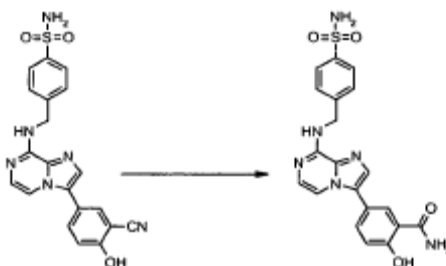
5 Hidruro de diisobutilaluminio (1 ml, 1.0 mmol, 1 M solución en diclorometano) se añadió en forma de gotas a una solución de metil éster del ácido 4-[[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-benzoico (0.10 g, 0.24 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora después se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con 1 M solución de tartrato de sodio potasio acuosa (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía de columna usando 1:1 diclorometano: acetato de etilo como eluyente. El producto, (4-[[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-fenil)-metanol, se obtiene como un sólido blanco (35 mg, 37 %) (LC-MS m/z 391 [M+H]⁺).

Tabla 5

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
93 compuesto de la descripción		m/z 391 [M+H] ⁺

Compuesto de la descripción 94

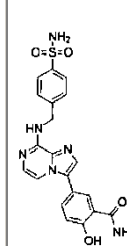
15

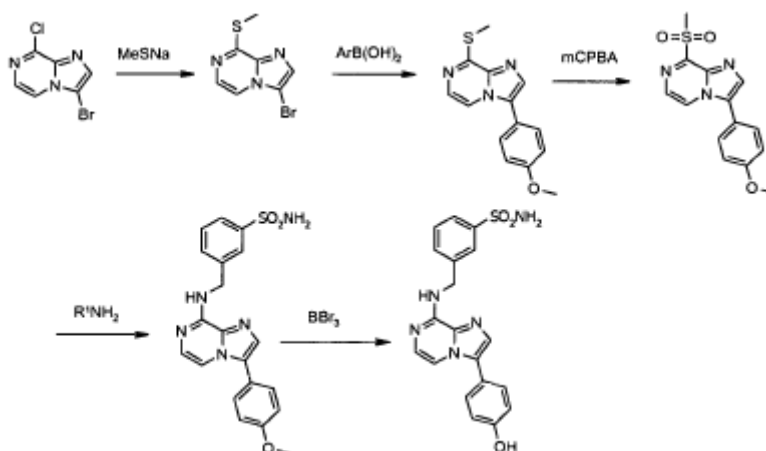
**Compuesto de la descripción 94: 2-hidroxi-5-[[8-(4-sulfamoil-bencilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-benzamida**

20 Ácido trifluoacético (1.5 ml) y ácido sulfúrico conc. (1.5 ml) se añadieron a 4-[[3-(3-ciano-4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida (0.093 g, 0.2 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de carbonato de sodio acuosa conc. y se extrajo con acetato de etilo (2×50ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se tomó en DMSO y se purificó por HPLC prep.. El producto, 2-hidroxi-5-[[8-(4-sulfamoil-bencilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-benzamida, se obtiene como un sólido blanco (4.2 mg, 5 %) (LC-MS m/z 439 [M+H]⁺).

30

Tabla 6

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
94 compuesto de la descripción		m/z 439 [M+H] ⁺

Método General 2**5 3-Bromo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina**

A una solución de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (4.0 g, 18.2 mmol) en DMF (16 ml) se añade MeSNa (1.52 g, 21.8 mmol) y se agita a 70 °C por 2h. Después de este tiempo la solución se deja enfriar, se vierte en 16ml de agua, se agita por 30 minutos y el sólido obtenido se filtra y se lava con agua (3 x 50ml). El producto, 3-bromo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina se obtuvo como un sólido beige (3.21 g, 72.3 %).

15 3-(4-Metoxi-fenil)-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina

Una mezcla de ácido 3-bromo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina (1.06g, 4.33mmol), 4-metoxibencenoborónico (0.79g, 5.2mmol), Pd(OAc)₂ (0.05g, 0.22mmol), (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (233 mg, 0.43 mmol), 1.5M K₂CO₃ en agua (5.8ml, 8.66mmol) y DMF (12.8ml) se agita a 88°C por 16 h. Después se deja enfriar, se filtra a través de algodón, se diluye con EtOAc y se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca con MgSO₄ anh., se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de (éter de pet. 40-60/AcOEt: 7/3 a 1/1) para dar 3-(4-metoxi-fenil)-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido amarillo pálido (1.0g, 85%).

20 8-Metanosulfonil-3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina

Sobre una solución de 3-(4-Metoxi-fenil)-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina (1.00g, 3.69mmol) en DCM (30 ml) se añade mCPBA (1.60g, 9.22 mmol) y se agita a temperatura ambiente por 3h. Después la mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se seca con MgSO₄ anh., se filtra y se evapora para producir un aceite viscoso naranja que se tritura con AcOEt. El sólido formado se filtra y se lava con AcOEt para dar 8-metanosulfonil-3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido amarillo (765mg, 68%).

30 3-[[3-(4-Metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida

Una mezcla de 8-metanosulfonil-3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina (0.150g, 0.495mmol), sal TFA de 3-aminometil-bencenosulfonamida (0.223g, 0.742mmol), DIPEA (0.260ml, 1.50mmol) en NMP (0.66ml) se agita a 100°C por 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con AcOEt, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO₄ anh., se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de (éter de. pet. 40-60/AcOEt: 1/1 to 0/1) para dar 3-[[3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida como un sólido amarillo pálido (0.135g, 67%). LC-MS m/z 410 [M+H]⁺.

40 Compuesto de la invención 95: 3-[[3-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida

BBr₃ (2.81ml, 1.0M en DCM, 2.81mmol) se añade a una suspensión de 3-[[3-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida(0.115g, 0.281mmol) en DCM (3ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se deja calentar hasta la t.a. y se monitorea por HPLC analítica. Después de 2h la reacción se completa y se enfría hasta -78°C, se apaga con una solución de K₂CO₃ saturado acuoso. La reacción se diluye con AcOEt, se lava con agua, se seca con MgSO₄ anh., se filtra y se evapora para dar 0.058g de 3-[[3-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-

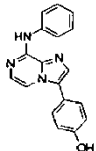
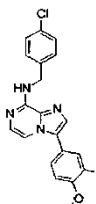
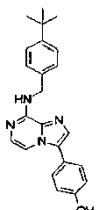
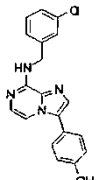
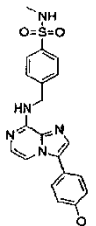
a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida como un aceite marrón (52%). No se requirió purificación adicional. LC-MS m/z 396 [M+H]⁺,

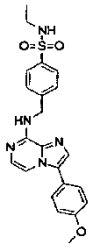
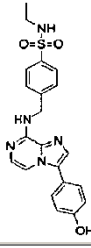
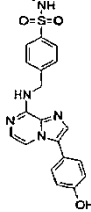
5

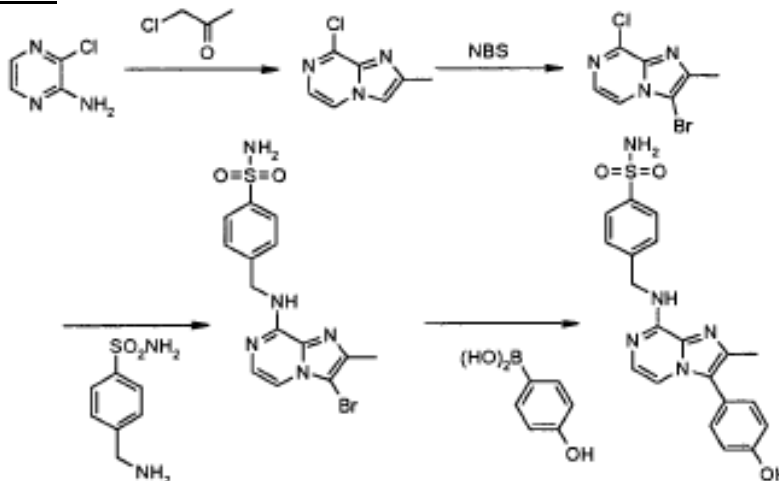
Compuestos de la descripción 96-99 y Compuestos de la invención 100-103

Con esencialmente los mismos procedimientos descritos para el Método general 2 y el Compuesto 95 anterior, pueden prepararse los compuestos en la **Tabla 7**

TABLA 7

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
96 compuesto de la descripción		m/z 303 [M+H] ⁺
97 compuesto de la descripción		m/z 395 [M+H] ⁺
98 compuesto de la descripción		m/z 373 [M+H] ⁺
99 compuesto de la descripción		m/z 351 [M+H] ⁺
100 compuesto de la invención		m/z 424 [M+H] ⁺
101 compuesto de la invención		m/z 438 [M+H] ⁺

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
		
102 compuesto de la invención		m/z 424 [M+H] ⁺
103 compuesto de la invención		m/z 410 [M+H] ⁺

Método General 3**5 8-Cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina**

Una solución de 2-amino-3-cloropirazina (10g, 77.5mmol), cloroacetona (30ml, 387mmol) en MeOH (25ml) se refluxe toda la noche a 88°C. Esta después se agita por 1h a 0°C y cualquier sólido que se forma, se filtra y se lava dos veces con MeOH (5ml). Los licores madres se evaporan, se diluye con EtOAc, y se lavan con HCl 2N, agua y salmuera. El agua y licor madre HCl se evaporan para dar un sólido amarillo que se neutraliza con una solución saturada de K₂CO₃ en agua, se extrae con DCM, se seca con MgSO₄ anh. se filtra y se concentra. El material crudo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de (DCM/MeOH: 1/0 a 99/1) para dar 8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido naranja (1.02g, 7.7%).

15 3-Bromo-8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina

A una solución de 8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (0.7 g, 4.18 mmol) en DCM (20 ml) se añade N-bromosuccinimida (0.74 g, 4.18 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente por 2h. Después de este tiempo la solución se lava con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (2 x 20 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra *al vacío* para dar 3-bromo-8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (0.771 g, 75 %).

4-[(3-Bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida

A una solución de 3-bromo-8-cloro-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (0.77 g, 3.12 mmol) en ⁱBuOH (10 ml) se añade 4-aminometil-bencenosulfonamida hidroclicuro (1.04 g, 4.69 mmol) y DIPEA (1.63 ml, 9.36 mmol). La reacción se calienta hasta 108 °C y se agita por 16h. Después de este tiempo la solución se deja enfriar, resultando en un precipitado blanco espeso. El precipitado se filtra y se lava con éter de dietilo para dar 4-[(3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida como un sólido blanco (0.37 g, 30 %)

Compuesto de la invención 104: 4-[(3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida

A un tubo de microondas de 5 ml se añade 4-[(3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida (0.15 g, 0.379 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0.084 g, 0.417 mmol), Na₂CO₃ (0.1 g, 0.95 mmol), Pd(OAc)₂ (aprox. 7 mg, 0.028 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (20 mg, 0.038 mmol). La mezcla se suspende en DMF (3 ml) y agua (1 ml) y el recipiente se sella bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se calienta hasta 130 °C en el microondas CEM por 20 min después se deja enfriar y se filtra a través de celita y se lava con EtOAc. El filtrado se evapora y el residuo se toma en DMSO y se purifica por HPLC prep.. El producto, 4-[(3-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida, se obtiene como un sólido blanco (15 mg, 10 %) LC-MS m/z 410 [M+H]⁺.

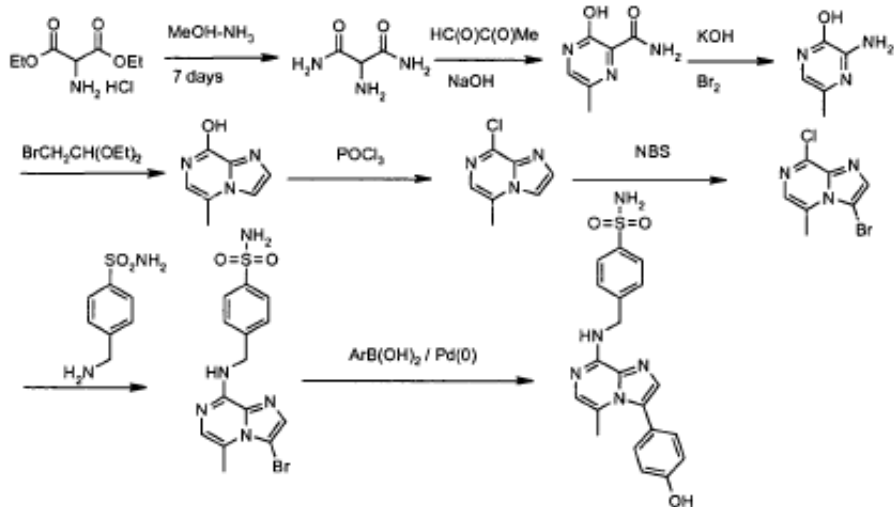
Ejemplos 105-107

Con esencialmente los mismos procedimientos descritos anteriormente para el Método general 3 y el Ejemplo 104, pueden prepararse los compuestos en la **Tabla 8**

Tabla 8

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
105 compuesto de la invención		m/z 440[M+H] ⁺
106 compuesto de la invención		m/z 428 [M+H] ⁺
107 compuesto de la invención		m/z 455 [M+H] ⁺

Método General 4



2-Amino-malonamida

5

Una solución de dietil aminomalonato hidrocloreuro (50.0g, 0.237mol) en amoníaco metanólico (750ml, 7N, 5.25mol) se agita a t.a. por 7 días en un frasco sellado. El filtrado y lavado del sólido con MeOH proporcionará 2-amino-malonamida como un producto amarillo pálido (25g, 69%).

10 Amida del ácido 3-hidroxi-6-metil-pirazina-2-carboxílico

Una solución acuosa de NaOH (10.6ml, 12.5N, 0.133mol) se añade en forma de gotas a una solución acuosa al 40% de aldehído pirúvico (24g, 9.6g, 0.133mol) y 2-amino-malonamida (16g, 0.136mol) a -20°C , manteniendo la temperatura por debajo de 0°C . La mezcla de reacción se agita mecánicamente toda la noche a t.a. y después la mezcla de reacción se enfría hasta -20°C y se añade HCl conc. (16ml, 0.16mol) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 0°C y se agita a t.a. por 48h. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y los cristales formados se filtran, se lavan con un poco de agua y se secan con aire, para dar amida del ácido 3-hidroxi-6-metil-pirazina-2-carboxílico como un sólido marrón, (5.7 g, 28%).

20 3-Amino-5-metil-pirazin-2-ol

[0282] A una solución de KOH (6g, 154mmol) en agua (46ml) a 5°C se añade lentamente bromo seguido por amida del ácido 3-hidroxi-6-metil-pirazina-2-carboxílico (2.6g, 17.0 mmol) con agitación rápida. La mezcla de reacción se calienta hasta 85°C y se agita por 1h 30 min. La reacción se enfría hasta 20°C y se acidifica con HCl conc, se basicifica con hidróxido de amonio conc. y se deja reposar toda la noche a t.a. El sólido obtenido se filtra y se lava con agua fría, se seca con aire y después se seca adicionalmente en un horno de vacío a 60°C para dar 3-amino-5-metil-pirazin-2-ol como un sólido beige (1.63g, 76%).

30 5-Metil-imidazo(1,2-a]pirazin-8-ol

[0283] Bromoacetaldehído dietil acetal (12.2 ml 81.4 mmol) y una solución de 48% HBr (0.94 ml) se calientan a reflujo por 1.5 horas, después se vierte en una suspensión de NaHCO_2 (1.92g) en propan-2-ol (31.3 ml). El sólido resultante se filtra y se añade 3-amino-5-metil-pirazin-2-ol (3.13 g, 25.0 mmol). La solución se refluje por 2 horas después se deja reposar toda la noche y el sólido formado se lava con IPA y éter. El sólido se añade a una solución de DCM (60ml) y NaHCO_3 sat. (30ml), las dos capas se separan y la fase acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan con MgSO_4 anh., se filtran y se evaporan para dar un producto sólido marrón. La fase acuosa se extrae nuevamente con un CHCl_3/IPA 9/1, se seca con MgSO_4 anh., se filtra y se concentra para dar un producto sólido marrón. El éter e IPA usados previamente para lavar el sólido se combinan, se evaporan y se someten al mismo proceso descrito previamente para dar un sólido marrón bastante impuro de la extracción con DCM y un sólido marrón con la CHCl_3/IPA de pureza similar al obtenido anteriormente. El productos resultantes de la primera extracción con DCM y de las dos extracciones con CHCl_3/IPA se combinan y se lavan con MeOH frío para dar 5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ol como un sólido amarillo pálido (1.32g) que se somete a la the próxima etapa sin purificación adicional.

8-Cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina

A una solución de 5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ol (1.32g, 8.86mmol) en POCl₃ (25ml) se añade piridina (0.53ml, 6.6mmol) y la reacción se agita a 120°C bajo una atmósfera de N₂ por 4h 30min. La reacción se enfría hasta 60°C y se vierte en 80g de hielo y se agita por 1h. La mezcla se neutraliza con NaOH (20%), se extrae con CHCl₃/IPA 9/1, se seca con MgSO₄ anh., se filtra y se concentra para obtener un producto crudo que se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de (DCM/MeOH: 98/2 a 95/5) para dar 8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido amarillo pálido (0.39g, 26%).

3-Bromo-8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina

N-bromosuccinimida (348mg, 1.96mmol) se añade a una solución de 8-cloro-5-metilimidazo[1,2-a]pirazina (327mg, 1.98mmol) en DCM (6 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente por 2h. Una vez que se termina la reacción, la mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava dos veces con 4ml de Na₂CO₃ sat., se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra *al vacío* para dar una mezcla cruda que se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de (éter de pet.40-60/AcOEt: 9/1 a 7/3) para dar 3-bromo-8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido marrón (335mg, 69%).

4-[(3-Bromo-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida

A una solución de 3-bromo-8-cloro-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (308mg, 1.25mmol) en ⁱBuOH (5 ml) se añade 4-aminometil-bencenosulfonamida hidrocioruro (298mg, 1.38mmol) y DIPEA (0.43ml, 3.12mmol). La reacción se agita a 108°C por 16h. Después de este tiempo la solución se deja enfriar, resultando en un precipitado espeso que se filtra y se lava con éter de dietilo para dar 330mg del producto puro como un sólido beige (67%).

Compuesto de la invención 108: 4-[(3-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida

Una mezcla de 4-[(3-Bromo-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida (0.1g, 0.252 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0.061 g, 0.277mmol), K₂CO₃ 1.5M en agua (0.34ml, 0.504mmol), Pd(OAc)₂ (3.0mg, 0.013 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (14mg, 0.026mmol) en DMF 1ml se agita a 88°C toda la noche. La mezcla de reacción se filtra a través de algodón, se diluye con AcOEt, se lava con agua, la capa orgánica se seca con MgSO₄ anh. se filtra y se evapora. La mezcla cruda se purifica por HPLC prep. bajo condiciones ácidas usando un gradiente de 0.1% ácido fórmico en H₂O/0.1% ácido fórmico en acetonitrilo (95/5:5min, 9/1:13min, 0/1:4min) para dar 4-[(3-(4-hidroxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida como un aceite marrón, (36.5mg) LC-MS m/z 410 [M+H]⁺.

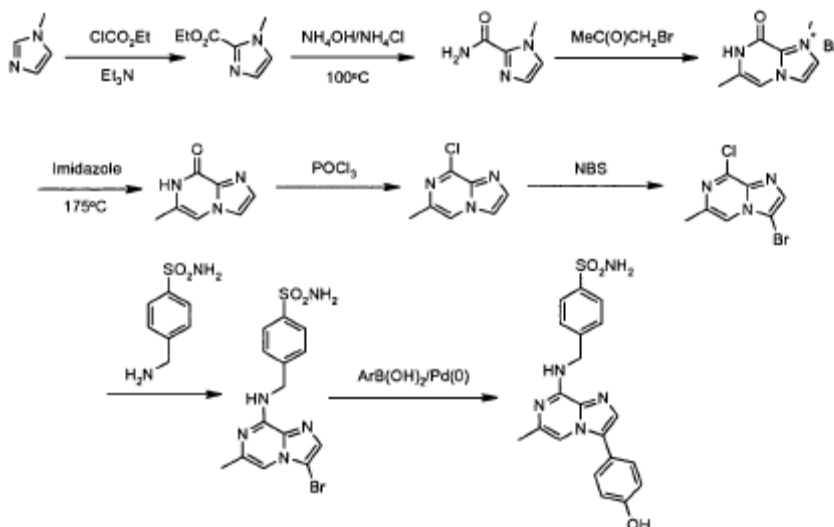
Compuesto de la invención 109

Con esencialmente los mismos procedimientos descritos para el Método general 4 y usados para preparar el Compuesto 108, puede prepararse el compuesto en la **Tabla 9**

Tabla 9

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
109 compuesto de la invención		m/z 440 [M+H] ⁺

Método General 5



Etil éster del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

5 Trietil amina (50ml) se añade a una solución de metil imidazol (16.3g, 199mmol) en acetonitrilo (100ml), después se enfría hasta -30°C . Una solución de cloroformato de etilo (31ml, 328mmol) en acetonitrilo (50ml) se añade lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 10°C . La mezcla de reacción se concentra y diluye en agua y se extrae con cloroformo, se seca con MgSO_4 anh, se filtra y se evapora. La recrystalización a partir del éter produce etil éster del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico como un aceite naranja (15.5g, 51%).

Amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

15 NH_4Cl (0.150g, 2.8mmol) se añade a una solución de etil éster del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (15.5g, 101mmol) en hidróxido de amonio 35% (112ml) y la reacción se agita por 6h a 100°C en un frasco de reacción sellado. La reacción se enfría hasta 0°C y el sólido formado se filtra y se lava con agua helada y éter para dar la amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico como cristales marrones (6.9g, 55%).

Sal de bromuro de 1,6-Dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-1-io

20 Una mezcla de amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (3.0g, 14.3mmol), bromoacetona (2.36g, 17.2mmol) y acetonitrilo (40ml) se agita toda la noche a 80°C . El sólido formado se filtra y se lava con acetonitrilo para dar la sal de bromuro de 1,6-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-1-io (4.3g, 86%).

6-Metil-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona

25 Una mezcla de la sal de bromuro de 1,6-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-1-io (4.3g, 16.4mmol) e imidazol (20.4g, 310mmol) se agita a 175°C por 20h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfría hasta 100°C y se vierte en agua helada con agitación vigorosa. No se observa ninguna precipitación, por lo tanto el solvente se elimina y el imidazol se destila al vacío a aprox. 130°C . El sólido remanente se tritura con DCM para dar 6-metil-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona como un sólido marrón (970mg). Los licores madre se purifican por cromatografía de columna usando un gradiente de (DMC/MeOH: 99/1 a 95/5) para dar unos 667mg adicionales de 6-metil-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona como un sólido amarillo pálido (1.66g, 68%).

8-Cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina

35 Piridina (0.4ml, 4.9mmol) se añadió a una solución de 6-metil-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona (0.97g, 6.5mmol) en POCl_3 (19ml) y la reacción se agita a 120°C bajo una atmósfera de N_2 por 4h 30min. La reacción se enfría hasta 60°C y se vierte en 60g de hielo y se agita por 1h. La solución se neutraliza con NaOH (10%), se extrae con CHCl_3/IPA 9/1, se seca con MgSO_4 anh., se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna usando un gradiente de (DCM/MeOH: 99/1 a 95/5) para dar 8-cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido amarillo pálido (0.383g, 35%).

3-Bromo-8-cloro-6-metil-imidazo[1,2-a]pirazina

N-bromosuccinimida (348mg, 1.96mmol) se añade a una solución de 8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (337mg, 2.02mmol) en DCM (6.1 ml) y la reacción se agita a 40°C por 10min y después a temperatura ambiente por 1h 30min. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava dos veces con 4ml de Na₂CO₃ sat., se seca con MgSO₄ anh., se filtra y se concentra al vacío para dar 3-bromo-8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina como un sólido amarillo (470mg, 95%).

4-[(3-Bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida

A una solución de 3-bromo-8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (350mg, 1.42mmol) en ⁱBuOH (3 ml) se añade 4-aminometil-bencenosulfonamida hidrocloreto (334mg, 1.42mmol) y DIPEA (0.49ml, 2.82mmol). La reacción se agita a 108°C por 16h. Después de este tiempo la solución se deja enfriar, resultando en un precipitado espeso que se filtra y se lava con éter de dietilo para dar 4-[(3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida como un sólido beige (420mg, 75 %).

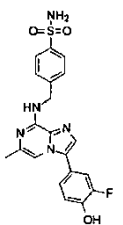
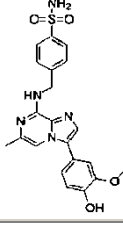
Compuesto de la invención 110: 4-[[3-(4-hidroxi-fenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida

Una mezcla de 4-[(3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-metil]-bencenosulfonamida (0.1g, 0.252 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0.061 g, 0.277mmol), K₂CO₃ 1.5M en agua (0.34ml, 0.504mmol), Pd(OAc)₂ (3.0mg, 0.013 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (14mg, 0.026mmol) en DMF 1ml se agitó a 88°C toda la noche. Después la mezcla de reacción se filtra a través de algodón, se diluye con AcOEt, se lava con agua, la capa orgánica se seca con MgSO₄ (anhidro), se filtra y se evapora. La mezcla cruda se purifica por HPLC bajo condiciones ácidas usando un gradiente de 0.1% ácido fórmico en H₂O/0.1% ácido fórmico en acetonitrilo (95/5:5min, 9/1:13min, 0/1:4min) para dar 4-[[3-(4-hidroxi-fenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida como un aceite marrón (30.2mg) LC-MS m/z 410 [M+H]⁺.

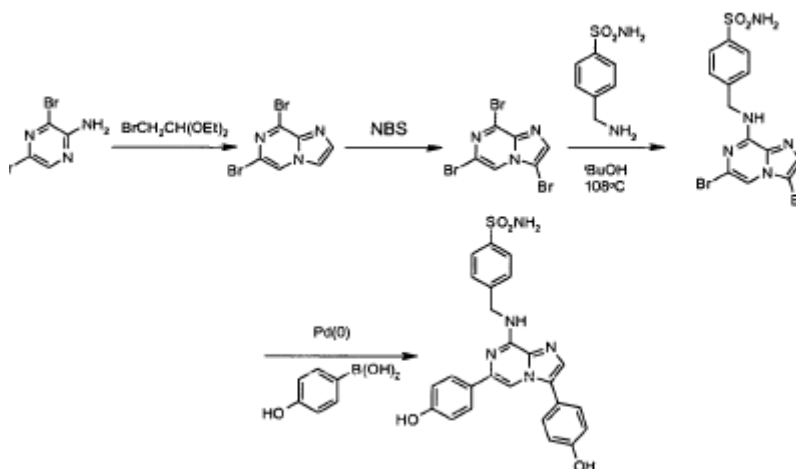
Compuestos de la invención 111-112

Usando los métodos descritos para el Método general 5 y para la preparación del Compuesto 110, se pueden preparar los compuestos que aparecen más abajo

Tabla 10

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
111 compuesto de la invención		m/z 428 [M+H] ⁺
112 compuesto de la invención		m/z 440 [M+H] ⁺

Compuestos de la descripción 113 y 114



3,6,8-Tribromoimidazo[1,2-a]pirazina

5

[0298] N-bromosuccinimida (1.81 g, 10.15 mmol) se añadió a una solución de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (2.0 g, 10.15 mmol) en diclorometano (40 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche después se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto, 3,6,8-tribromoimidazo[1,2-a]pirazina se obtuvo como un sólido rosa (2.77 g), suficientemente puro para usarse en las reacciones subsiguientes.

10

Compuesto de la descripción 113: 4-[[3,6-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida

15

4-Aminometil-bencenosulfonamida hidrocloreto (2.22g, 10mmol) se añadió a una solución de 3,6,8-tribromoimidazo[1,2-a]pirazina (2.77g, 10mmol) y DIPEA (3.65ml, 21mmol) en ⁱBuOH (20 ml). La reacción se agitó a 108°C por 3h después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter de dietilo para dar 4-[[3,6-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida como un sólido marrón pálido (3.5 g, 76% de rendimiento). LC-MS m/z 462 [M+H]⁺.

20

Compuesto de la descripción 114: 4-[[3,6-bis-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida

25

Un tubo de microondas se cargó con 4-[[3,6-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida (0.17g, 0.379 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0.175 g, 0.79mmol), Na₂CO₃ (0.10 g, 0.95 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0.028 mmol), y (Oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (20mg, 0.0379mmol), suspendidos en una mezcla de DMF (3ml) y agua (1 ml). El tubo se selló bajo una atmósfera de nitrógeno, después se calentó hasta 130°C por 20 min. La reacción se filtró, se diluyó con AcOEt y se lavó con agua. La capa orgánica se secó with MgSO₄ anh. se filtró y se evaporó. El mezcla cruda se purificó por HPLC prep. bajo condiciones ácidas usando un gradiente de 0.1% ácido fórmico en H₂O/0.1% ácido fórmico en acetonitrilo (95/5:5min, 9/1:13min, 0/1:4min) para dar 4-[[3,6-Bis-(4-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-metil]-bencenosulfonamida como un sólido marrón (21 mg,). LC-MS m/z 488 [M+H]⁺.

30

Tabla 11

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺
113 compuesto de la descripción		m/z 462 [M+H] ⁺
114 compuesto de la descripción		m/z 488 [M+H] ⁺

Compuesto núm.	Estructura	LCMS:MH ⁺

Los ejemplos adicionales de los compuestos de la invención y la descripción pueden prepararse usando los procedimientos esbozados más abajo:

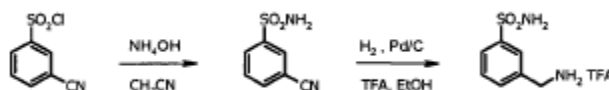
5

Los andamios requeridos pueden prepararse usando los Métodos Generales 1–5 descritos anteriormente o pueden prepararse usando otros métodos que resulten obvios a aquellos con experiencia en la materia

10

Las aminas apropiadas para su uso en estos métodos generales están disponibles de fuentes comerciales o pueden prepararse usando el método general descrito más abajo u otros métodos que serán evidentes para aquellos con experiencia en la materia.

Método General 6



15

3-ciano-bencenosulfonamida

20

[0304] NH₄OH (22ml, exceso) puede añadirse a una solución de 3-cianobenceno-1-sulfonyl cloruro (1.0g, 4.97mmol) en acetonitrilo (22ml) y la reacción se agita toda la noche a t.a.. la reacción puede concentrarse y el sólido obtenido se lavó con agua para dar 500mg del producto. La fase agua puede extraerse con AcOEt, secada con MgSO₄ anh, filtrada y evaporada para dar 400mg del producto que puede combinarse con el sólido obtenido antes (0.90g, 99%).

25

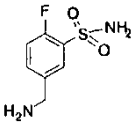
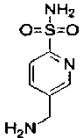
Sal TFA de 3-Aminometil-bencenosulfonamida

TFA (5ml) puede añadirse a una solución de 3-ciano-bencenosulfonamida (0.90g, 4.94mmol) en EtOH (50ml) seguido por Pd/C (100mg) y la mezcla hidrogenada a 40psi y t.a. por 20 h. La mezcla de reacción puede filtrarse a través de celita y el solvente concentrarse para dar la sal TFA de 3- aminometil-bencenosulfonamida como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo.

30

Un conjunto representativo de aminas adecuadas que pueden prepararse usando esta metodología se muestra más abajo

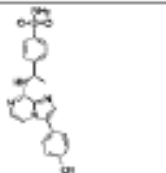
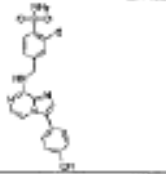
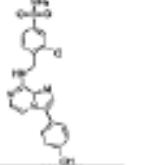
Producto intermedio #	Estructura
I	
II	
III	

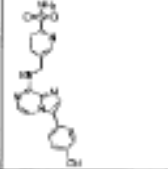
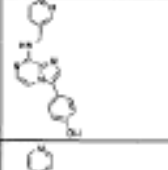
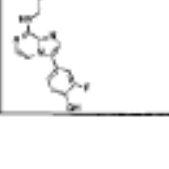
Producto intermedio #	Estructura
	
IV	

Los siguientes compuestos mostrados en la Tabla 12 más abajo, pueden prepararse usando los métodos aquí descritos o usando los métodos que serán evidentes para aquellos con experiencia en la materia.

5

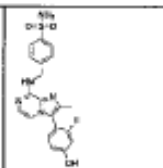
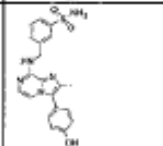
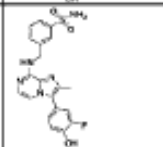
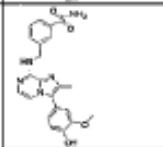
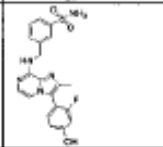
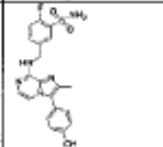
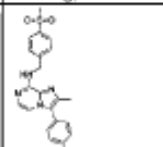
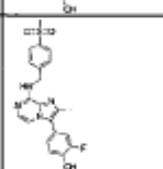
Tabla 12

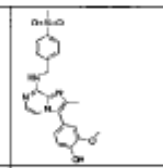
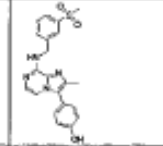
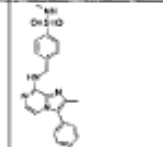
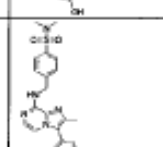
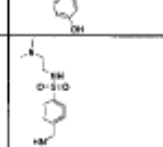
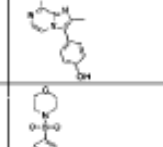
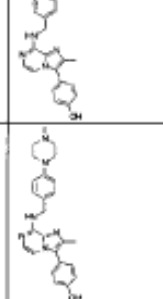
Compuesto #	Estructura
115 Compuesto de la descripción	
116 Compuesto de la descripción	
117 Compuesto de la descripción	

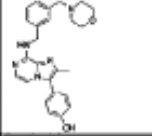
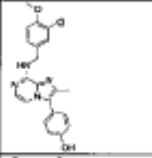
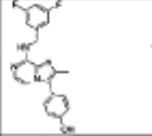
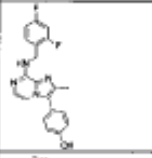
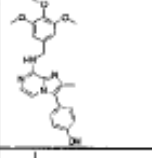
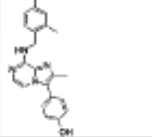
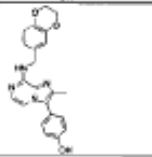
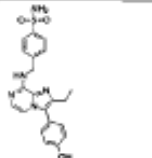
118 Compuesto de la descripción	
119 Compuesto de la descripción	
120 Compuesto de la descripción	

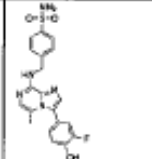
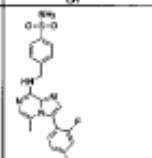
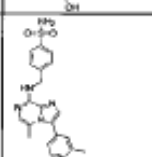
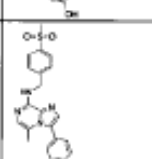
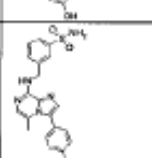
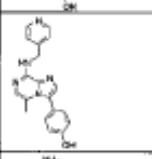
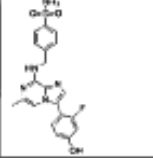
121 Compuesto de la invención	
122 Compuesto de la invención	
123 Compuesto de la invención	
124 Compuesto de la invención	
125 Compuesto de la descripción	
126 Compuesto de la descripción	
127 Compuesto de la descripción	

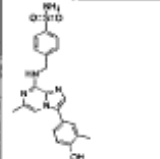
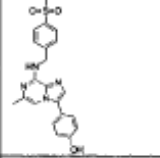
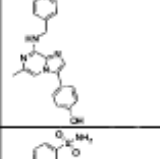
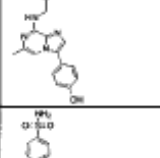
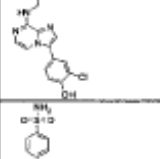
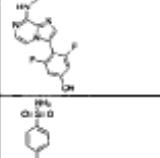
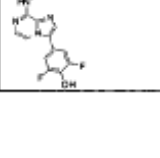
128 Compuesto de la descripción	
129 Compuesto de la descripción	
130 Compuesto de la descripción	
131 Compuesto de la descripción	
132 Compuesto de la descripción	
133 Compuesto de la descripción	
134 Compuesto de la descripción	
135 Compuesto de la invención	

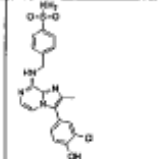
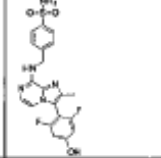
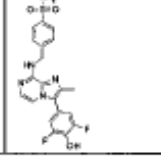
136 Compuesto de la invención	
137 Compuesto de la invención	
138 Compuesto de la invención	
139 Compuesto de la invención	
140 Compuesto de la invención	
141 Compuesto de la descripción	
142 Compuesto de la invención	
143 Compuesto de la invención	

144 Compuesto de la invención	
145 Compuesto de la invención	
146 Compuesto de la invención	
147 Compuesto de la invención	
148 Compuesto de la descripción	
149 Compuesto de la descripción	
150 Compuesto de la descripción	

151 Compuesto de la descripción	
152 Compuesto de la descripción	
153 Compuesto de la descripción	
154 Compuesto de la descripción	
155 Compuesto de la descripción	
156 Compuesto de la descripción	
157 Compuesto de la descripción	
158 Compuesto de la invención	

159 Compuesto de la invención	
160 Compuesto de la invención	
161 Compuesto de la invención	
162 Compuesto de la invención	
163 Compuesto de la invención	
164 Compuesto de la descripción	
165 Compuesto de la invención	

166 Compuesto de la invención	
167 Compuesto de la invención	
168 Compuesto de la descripción	
169 Compuesto de la invención	
170 Compuesto de la invención	
171 Compuesto de la descripción	
172 Compuesto de la descripción	

173 Compuesto de la invención	
174 Compuesto de la descripción	
175 Compuesto de la descripción	

Datos biológicos

- 5 La actividad biológica de los compuestos de la invención y la descripción pueden ser evaluadas usando cualquiera de los ensayos adecuados conocidos por el experto en la técnica.

También es posible obtener los datos de tamizaje de los compuestos de las compañías e instituciones que frecen servicios de tamizaje por ejemplo a través de la división NIAID de Microbiology and Infectious diseases (DMID) Antiviral Evaluation Resources (<http://niaid-aacf.org/index.html>) que incluye servicios proporcionados por la Universidad del estado de Georgetown.

15 La capacidad de un compuesto de inhibir la replicación del VHC puede medirse *in vitro* o usando modelos animales y ensayos bien conocidos por los expertos en la técnica (e.g. Pietschmann y otros, *Clin Liver Dis.* 7(1)c23–43, 2003). Las técnicas *In vitro* para medir la capacidad de un compuesto para inhibir replicación del VHC involucra el uso del VHC o un replicón del VHC. Debido a que el VHC es difícil de cultivar en un cultivo, las técnicas particulares *in vitro* emplean un replicón del VHC.

Un replicón del VHC es una molécula de ARN capaz de replicarse autónomamente en una célula cultivada, tal como Huh7. El replicón del VHC expresa los componentes derivados del VHC de la maquinaria de replicación y contiene los elementos cis requeridos para la replicación en una célula cultivada.

5 La producción y el uso de los replicones de HCV se describen en diferentes referencias (ver por ejemplo, Lohmann y otros, Science, 285:110–113, 1999; Blight y otros, Science, 290:1972–1974, 2000; Lohmann y otros, Journal of Virology, 75:1437–1449, 2001; Pietschmann y otros, Journal of Virology, 75:1252–1264, 2001; Grobler y otros, J. Biol. Chem., 278:16741–16746, 2003; Murray y otros, J. Virol., 77(5):2928–2935, 2003; Zuck y otros, Anal. Biochem 334(2):344–355, 2004; Ludmerer y otros, Antimicrob. Agents Chemother. 49(5):2059–69, 2005; Rice y otros, WO 01/89364; Bichko, WO 02/238793; Kukolj y otros, WO 02/052015; De Francesco y otros, WO 02/059321; Guber y otros, WO 04/074507 y la patente de Estados Unidos de Bartenschlager No. 6,630,343).

15 La capacidad de un compuesto para inhibir la replicación del VHC puede medirse en modelos animales de origen natural o artificiales susceptibles de infección por el VHC. Solamente unos pocos animales tales como humanos y chimpancés son susceptibles de infección por el VHC. Los Chimpancés se ha usado como modelos animales para determinar el efecto de un compuesto en la infección por el VHC.

20 Los modelos animales artificiales susceptibles de infección por el VHC se produjeron transplantando células hepáticas humanas en un ratón (Pietschmann y otros, Clin Liver Dis., 7(1):23–43, 2003). El uso de ratones transgénicos con hígados humano–ratón quiméricos proporciona un pequeño modelo animal.

25 Se apreciará que es importante distinguir entre los compuestos que interfieren específicamente con las funciones del VHC de aquellos que ejercen efectos citotóxicos o citostáticos en el modelo del replicón del VHC, y como consecuencia causa una disminución del ARN del VHC o la concentración de la enzima reportera unida. Los ensayos se conocen en el campo de la evaluación de la toxicidad celular.

Tabla 13 más abajo enumera un número de compuestos de la invención y la descripción que exhiben actividad en ensayos anti–virales (EC₅₀) junto con su medición de citotoxicidad (CC₅₀).

30 Puntuaciones semi–cuantitativas:

EC ₅₀	CC ₅₀
+++ – <1µM	** – <35µM
++ – 1–20µM	* – >35µM
+ – >20µM	

Tabla 13

Compuesto núm.	Actividad EC ₅₀	Actividad CC ₅₀
1	+++	*
2	++	**
3	+	*
4	++	*
5	++	*
6	++	*
7	++	*
8	++	**
9	+++	*
10	++	*
11	++	*
12	++	*
13	++	**
14	++	*

ES 2 404 415 T3

Compuesto núm.	Actividad EC ₅₀	Actividad CC ₅₀
15	+	*
16	++	*
17	++	**
18	++	*
19	++	*
20	+++	**
21	++	**
22	++	*
23	++	*
24	++	**
25	+++	*
26	++	*
27	++	*
28	+	*
29	++	**
30	+	*
31	++	*
32	++	*
33	++	*
34	++	**
35	++	**
36	++	**
37	++	*
38	++	*
39	++	**
40	++	*
41	++	**
42	++	**
43	+	*
44	++	**
45	++	*
46	++	*
47	++	**
48	++	*
49	++	**
50	++	*
51	+	*
52	+	*
53	++	**

ES 2 404 415 T3

Compuesto núm.	Actividad EC ₅₀	Actividad CC ₅₀
54	++	*
55	++	**
56	+++	**
57	+++	*
58	++	**
59	++	**
60	++	**
61	++	**
62	++	**
63	++	**
64	++	**
65	++	**
66	++	**
67	++	**
68	++	**
69	++	**
70	++	**
71	++	**
72	++	**
73	++	**
74	++	**
75	++	**
76	++	**
77	++	**
78	++	**
79	++	**
80	++	**
81	++	**
82	++	**
83	++	**
84	++	**
85	++	**
86	++	**
87	++	**
88	+++	*
89	+	*
90	++	**
91	+++	*
92	++	*

Compuesto núm.	Actividad EC ₅₀	Actividad CC ₅₀
93	++	*
94	++	*
95	++	**
96	+	*
97	++	**
98	++	**
99	++	**
100	++	*
101	++	*
102	++	*
103	++	*
104	++	*
105	+++	*
106	+++	*
107	++	*
108	+++	**
109	+++	**
110	+++	**
111	+++	*
112	+++	**
113	+	*
114	+++	**

- 5 Los compuestos particulares se perfilaron contra un intervalo de otros virus y muestran actividad contra otros virus de ARN de hebra positiva – los picornavirus; rinovirus (HRV), poliovirus (Sb) y virus coxsackie B (CVB).
- La actividad biológica de los compuestos de la invención puede ser evaluada usando cualquiera de los ensayos adecuados conocidos por el experto en la técnica.
- 10 Los compuestos como se describen en la presente descripción puede ser probado para su actividad (IC₅₀ / otras puntuaciones) contra los picornavirus usando los métodos conocidos por el experto en la técnica. Los métodos típicos que pueden usarse incluyen: contra el rinovirus, poliovirus y virus coxsackie (por ejemplo Sidwell and Huffman Appl. Microbiol. 22: 797–801, 1971.), contra los virus rinovirus y virus coxsackie (Makarov y otros Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 55: 483–488, 2005) etc. Sin embargo, cualquiera de los ensayos adecuados puede ser usado.
- 15 También es posible emprender el tamizaje de los compuestos con compañías e instituciones que ofrecen acuerdos de tamizaje, por ejemplo, la división de NIAID de Microbiology and Infectious diseases (DMID) Antiviral Evaluation Resources (<http://niaid-aacf.org/index.html>) que incluye servicios proporcionados por la Universidad del estado de Utah
- 20 Será apreciado que usando diferentes condiciones de ensayo puede resultar en números absolutos que difieren de los reportados en la presente descripción

EC ₅₀	CC ₅₀
+++ – <1µM	** – <35µM
++ – 1–20µM	* – >35µM

EC₅₀	CC₅₀
+ – >20μM	

Tabla 14

Virus	HCV	CVB-2	Sb-1	YFV	Influenza	RSV	VSV	HSV-1	HIV
Compuesto 1 EC ₅₀ (μM)	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	++
Compuesto 1 CC ₅₀ (μM)	*	*	*	**	*	*	*	*	**
Células	Huh7	Vero	Vero	BHK-21	MDCK	Vero	Vero	Vero	MT-4
EC₅₀					CC₅₀				
+++ – <1μg/ml					** – <35μg/ml				
++ – 1–20μg/ml					* – >35μg/ml				
+ – >20μg/ml									

Tabla 15

Compuesto núm.	Virus	HRV-2 (células HeLa)	HRV-14 (células HeLa)	aislado clínico HRV (células HeLa)
1	EC ₅₀ (μg/ml)	+++	+++	+++
1	CC ₅₀ (μg/ml)	*	*	*
106	EC ₅₀ (μg/ml)	+++	+++	+++
106	CC ₅₀ (μg/ml)	*	*	*

5

A partir de la descripción anterior ocurrirán varias modificaciones y cambios en las composiciones y métodos de esta invención para aquellos con experiencia en la materia.

10 Se entenderá que los factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los varios compuestos pueden contribuir a las discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares *in vitro*.

15 Al menos algunos de los nombres químicos de los compuestos de la invención como se dan y se exponen en esta solicitud, pueden haberse generado en bases automatizadas por el uso de un programa de nombramiento químico comercialmente disponible, y no se han verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nombramiento Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software vendido por MDL, Inc. En el caso donde el nombre químico indicado y la estructura representada difieren, la estructura representada controlará.

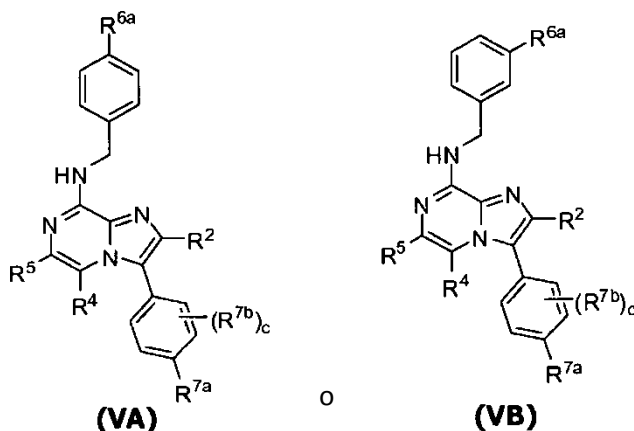
20

Las estructuras químicas mostradas en la presente se prepararon usando ChemDraw® o ISIS® /DRAW. Cualquier valencia abierta que aparece en un átomo carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en la presente descripción indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Donde un centro quiral existe en una estructura pero estereoquímica no específica se muestra para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con la estructura quiral son abarcadas por la estructura.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmulas (VA) o (VB) más abajo:



en donde

R^2 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, Me y Et;

R^{6a} es SO_2R^8 ;

R^{7a} es seleccionado de OH, OCH_3 , halógeno, NH_2 , CH_2-OH y $NHCOR^8$;

cada R^{7b} es seleccionado de OH, halógeno, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi sustituido, CF_3 , OCF_3 , C_1-C_6 alquil-OH, $NHSO_2R^9$, $NHCOR^8$, y NR^9R^{10} ;

R^8 es C_1-C_6 alquilo o NR^9R^{10} ;

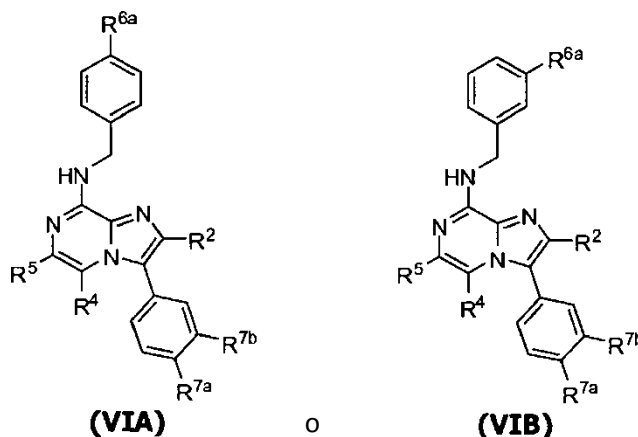
R^9 y R^{10} son cada uno independientemente seleccionados de H y C_1-C_6 alquilo; y

c es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos;

en donde C_1-C_6 alcoxi sustituido se refiere a OCF_3 , OCH_2CF_3 , OCH_2Ph , OCH_2 -ciclopropil, OCH_2CH_2OH , u $OCH_2CH_2NMe_2$.

- 20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{6a} es SO_2R^8 , donde R^8 es C_1-C_6 alquilo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^{6a} es SO_2R^8 , donde R^8 es CH_3 .
- 25 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^{7a} es seleccionado de OH, NH_2 y OCH_3 .
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones 1 a 4 en donde R^{7b} es seleccionado de OH, halógeno, NO_2 , NH_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquil-OH, $NHSO_2R^9$ y $NHCOR^8$.
- 30 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula (VIA) o (VIB) más abajo:



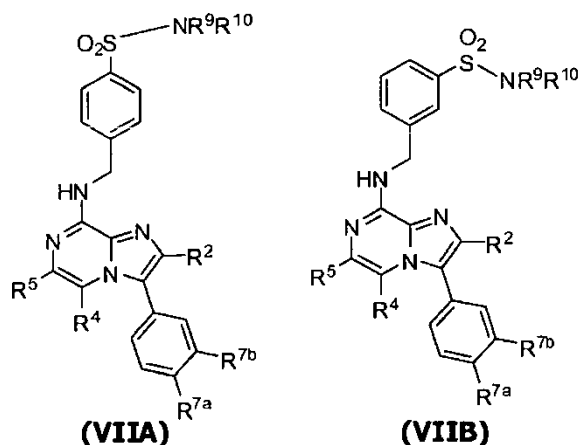
en donde

R^2 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^8 , R^9 y R^{10} son como se definieron para la reivindicación 1; R^{7b} es seleccionado de H, OH, halógeno, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CH_3 , CH_2-OH , y $-NHSO_2R^8$; y R^{7a} es seleccionado de OH, OCH_3 , halógeno, NH_2 , $-CH_2-OH$ y $-NHCOR^8$.

5

10

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula (VIIA) o (VIIB) más abajo:



en donde

R^2 , R^4 , R^5 , R^9 y R^{10} son como se definieron para la reivindicación 1; R^{7b} es seleccionado de H, OH, halógeno, OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NO_2 y CH_3 ; y R^{7a} es seleccionado de OH, OCH_3 , halógeno y NH_2 .

15

20

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde R^{7b} es seleccionado de H, OH, halógeno, OCH_3 , NO_2 y CH_3 ; y R^{7a} es seleccionado de OH, OCH_3 , halógeno y NH_2 .

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^{7a} es OH u OCH_3 .

25

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones 1 a 9, en donde R^2 , R^4 y R^5 son H o Me.

11. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en medicina.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la prevención y/o tratamiento de una infección viral.