

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 728**

51 Int. Cl.:

C07D 403/08 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2003** **E 03811179 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 1513832**

54 Título: **Indol, azaindol y amidas heterocíclicas de 4-alquenil piperidina**

30 Prioridad:

28.05.2002 US 383509 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2014

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.
BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**WANG, TAO;
KADOW, JOHN, F.;
MEANWELL, NICHOLAS, A.;
YEUNG, KAP-SUN;
ZHANG, ZHONGXING;
YIN, ZHIWEI;
QIU, ZHILEI;
DEON, DANIEL, H.;
JAMES, CLINT, A.;
RUEDIGER, EDWARD, H. y
BACHAND, CAROL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 460 728 T3

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

DESCRIPCIÓN

Indol, azaindol y amidas heterocíclicas de 4-alquenil piperidina

Referencia a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de de Estados Unidos con Número de Serie 60/383.509 presentada el 28 de mayo de 2002.

Campo de la invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y con efectos biológicos, sus composiciones farmacéuticas y procedimiento de uso. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados de 4-alquenil piperidina que poseen actividad antiviral única. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de VIH y SIDA.

Antecedentes de la técnica

La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana -1) sigue siendo un problema médico importante, con una estimación de 42 millones de personas infectadas en todo el mundo a finales del año 2002. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2002, se informó de -5,0 millones de nuevas infecciones, y 3,1 millones de personas murieron a causa del SIDA. En la actualidad, los fármacos disponibles para el tratamiento del VIH incluyen nueve inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT) o combinaciones aprobadas de una sola píldora (zidovudina o AZT (o Retrovir[®]), didanosina (o Videx[®]), estavudina (o Zerit[®]), lamivudina (o 3TC o Epivir[®]), zalcitabina (o DDC o Hivid[®]), succinato de abacavir (o Ziagen[®]), sal de fumarato de disoproxilo de Tenofovir (o Viread[®]), Combivir[®] (contiene -3TC más AZT), Trizivir[®] (contiene abacavir, lamivudina, y zidovudina); tres inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o Viramune[®]), delavirdina (o Rescriptor[®]) y efavirenz (o Sustiva[®]), y siete inhibidores peptidomiméticos de proteasas o formulaciones aprobadas: saquinavir, Indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, y Kaletra[®] (lopinavir y Ritonavir). Cada uno de estos fármacos puede contener solo transitoriamente replicación viral si se usa solo. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto en la viremia y en la progresión de la enfermedad. De hecho, recientemente se han documentado reducciones significativas en las tasas de mortalidad entre los pacientes con SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, de un 30 a un 50 % de los pacientes fracasan finalmente en las terapias de fármacos de combinación. Potencia del fármaco insuficiente, incumplimiento, penetración restringida en los tejidos y limitaciones específicas de fármacos dentro de determinados tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no se pueden fosforilar en células en reposo) pueden explicar la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la elevada velocidad de replicación y la rápida renovación de VIH-1 combinado con la frecuente incorporación de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a los fármacos y fracasos en el tratamiento cuando están presentes concentraciones del fármaco subóptimas (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones y col.; Schinazi "y col."; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren y col.; (Ref. 6-14)). Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes anti-VIH que presenten distintos patrones de resistencia, y farmacocinética favorable así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones de tratamiento.

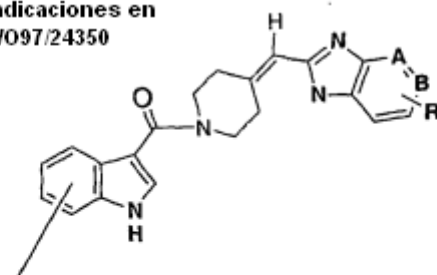
Los fármacos para VIH-1 comercializados en la actualidad están dominados por inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa o inhibidores peptidomiméticos de proteasas. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) han ganado recientemente un papel crecientemente importante en la terapia de infecciones por VIH (Pedersen y Pedersen, Ref 15). En la bibliografía se han descrito al menos 30 clases diferentes de NNRTI (De Clercq, Ref. 16) y se han evaluado varios NNRTI en ensayos clínicos. Derivados de dipiridodiazepinona (nevirapina), benzoxazinona (efavirenz) y bis (heteroaril) piperazina (delavirdina) se han aprobado para uso clínico. Sin embargo, el principal inconveniente del desarrollo y la aplicación de NNRTI es la propensión hacia una rápida aparición de cepas resistentes a fármacos, tanto en cultivo de células y tejidos y en individuos tratados, particularmente los sometidos a monoterapia. Como consecuencia, existe un interés considerable en la identificación de NNRTI menos propensos al desarrollo de resistencia (Pedersen y Pedersen, Ref 15). Ha aparecido una reciente revisión de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: perspectivas sobre nuevos compuestos terapéuticos y estrategias para el tratamiento de la infección por VIH (Buckheit, referencia 99). Ha aparecido una revisión que cubre tanto NRTI como NNRTI (De clerq, referencia 100). Se ha publicado una revisión del estado actual de los fármacos para VIH drugs (De clerq, referencia 101).

Se ha informado de varios derivados de indol que incluyen derivados de indol-3-sulfonas, piperazino indoles, pirazino indoles, y 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzotiazepina como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 (Greenlee y col., Ref. 1; Williams y col., Ref. 2; Romero y col., Ref. 3; Font y col., Ref. 17; Romero y col., Ref. 18; Young y col., Ref. 19; Genin y col., Ref. 20; Silvestri y col., Ref. 21). Además, se han descrito indol 2-carboxamidas como inhibidores de la adhesión de células y de la infección por VIH (Boschelli y col., Patente de Estados Unidos N° 5.424.329, Ref. 4). Productos naturales de indol 3-sustituídos (Semicocliodiol A y B, didemetilasterriquinona y isococliodiol) se desvelaron como inhibidores de la proteasa del VIH-1 (Fredenhagen y col., Ref. 22).

Se han descrito anteriormente derivados de aza-indol amida relacionados de forma estructural (Kato y col., Ref. 23; Levacher y col., Ref. 24; Dompe Spa, documento WO-09504742, Ref. 5 (a); SmithKline Beecham PLC, documento WO-09611929, Ref. 5 (b); Schering Corp., documento US-05023265, Ref. 5 (c)). Sin embargo, estas estructuras se diferencian de las que se reivindican en el presente documento en que son aza-indol monoamidas en lugar de derivados asimétricos de aza-indol piperidina 4-alenilo, y no existe ninguna mención del uso de estos compuestos para tratar infecciones víricas, particularmente VIH. Derivados que contienen indol y azaindol piperazina se han desvelado en tres PCT diferentes y solicitudes de patentes de Estados Unidos expedidas (Referencia 93-95, 106). Esos compuestos describen piperazina amidas sustituidas con oxoacetilo. Ninguna de estas solicitudes desvela compuestos de piperidina alquenilo tal como se describe en la presente invención. La selección del grupo unido al resto oxoacetilo es crítica para la actividad de los compuestos y solamente determinados grupos proporcionan compuestos que presentan niveles útiles de potencia antiviral y propiedades similares a las de los fármacos.

El documento WO 97/24350 de la solicitud PCT describe antagonistas de Taquiquina, algunos de los cuales son similares en estructura a una porción mucho menor de las estructuras de la presente solicitud:

Parte de las Reivindicaciones en el documento WO97/24350



A y B son ambos C o uno es H

R es H, halógeno, hidroxilo o alquilo C1-6

opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre Halo, alquilo C1-4, o mono, di, o tri halo metilo. 2 sustituyentes seleccionados entre Halo, alquilo C1-4, o mono, di, o tri halo metilo.

Estos compuestos están fuera del alcance de las reivindicaciones para la presente invención.

Nada en estas referencias se puede interpretar como que desvela o sugiere los nuevos compuestos de la presente invención y su uso para inhibir la infección por VIH.

Referencias mencionadas

Documentos de patente

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

Otras publicaciones

- Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Sciences, 1989, 246, 1155-1158.
- Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. Quality of Life Research, 1997, 6, 471-474.
- Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. Antiviral Therapy, 1997, 2 (Suplemento 3), 61-67.

9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, 6 (8), 1049-1061.
10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*, 1997, 5, 129-142.
- 5 11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 1997, 2, 261-272.
12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. *Drug Therapy*, 1998, 338, 1281-1292.
13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. *J. Biomed. Sci.*, 1999, 6, 298-305.
- 10 14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of VIH protease inhibitors: A survey. *Prog. Drug Res.*, 1998, 51, 1-31.
15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antiviral Chem. Chemother.* 1999, 10, 285-314.
16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, 1998, 38, 153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. *IL. Farmaco*, 1999, 54, 26-45.
- 15 17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. y Borras, F. Indoles and pyrazino[4,5-b] indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 963-971.
18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C. and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethylamino]-pyridinyl]piperazine monomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1505-1508.
- 20 19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2- Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 491-496.
- 25 20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. y Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5267-5275.
- 30 21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A y La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo [3,2-b][1,5] benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. *Antiviral Chem. Chemother.* 1998, 9, 139-148.
- 35 22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H y Hug, P. J. Semicochliodinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nerdarium*. *Antibiotics*, 1997, 50, 395-401.
23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT₃ (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 1351-1357.
- 40 24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-b] pyridine derivatives. *Tetrahedron*, 1991, 47, 429-440.
25. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles con diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalyindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209.
- 45 26. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106.
27. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1- aroylpiperazines. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1976, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 470-474. (c) Rossen, K.;
- 50

- Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662.
28. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett.*, 1999, 1, 91-93.
29. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 134-137.
30. Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo [2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4045-4048.
31. Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopiridinas. XXII [1]. Elaboration of the C-substituents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- y -[3,2-c]pyridine. *J. Het. Chem.*, 1997, 34, 901-907.
32. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its N-oxide. *Synthesis*, 1992, 661-663.
33. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-b]pyridine 7-oxide (1). *J. Het. Chem.*, 1976, 13, 1197-1200.
34. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Síntesis of 4-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1258-1261.
35. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. *J. Het. Chem.*, 1994, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Parte II, *Heterocycles*, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Über 4-merkaptoverbindendes 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283 (11), 22-34.
36. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P.; Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo [4,5-b]pyridine system. *Synth. Comm.*, 1992, 22, 2349-2355.
37. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepinas and derivatives. *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Parte I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.
38. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R. J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazol. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 627-631.
39. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, 1993, 49, 7337-7352.
40. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, 1994, 68, 654-660.
41. Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis" 2ª Ed., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Alemania, 1994.
42. Albericio, F. y col. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9678.
43. Knorr, R. y col. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1927.
44. (a) Jaszay Z. M. y col. *Synth. Commun.*, 1998 28, 2761 y referencias citadas en ese documento; (b) Bernasconi, S. y col. *Synthesis*, 1980, 385.
45. (a) Jaszay Z. M. y col. *Synthesis*, 1989, 745 y referencias citadas en ese documento; (b) Nicolaou, K. C. y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1669.
46. Ooi, T. y col. *Synlett.* 1999, 729.
47. Ford, R. E. y col. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 538.
48. (a) Yeung, K.-S. y col. Bristol-Myers Squibb Unpublished Results. (b) Wang, W. y col. *Tetrahedron Lett.* 1999,

- 40, 2501.
49. Brook, M. A. y col. Synthesis, 1983, 201.
50. Yamazaki, N. y col. Tetrahedron Lett. 1972, 5047.
51. Barry A. Bunin "The Combinatorial Index" 1998 Academic Press, San Diego / Londres páginas 78-82.
- 5 52. deRichard C. Larock Comprehensive Organic Transformations 2ª Ed. 1999, John Wiley e Hijos Nueva York.
53. M.D. Mullican et.al. J.Med. Chem. 1991, 34, 2186-2194.
54. Protective groups en organic synthesis 3ª ed. / Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts. Nueva York: Wiley, 1999.
- 10 55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M. The principles of heterocyclic Chemistry Nueva York: Academic Press, 1968.
56. Paquette, Leo A. Principles of modern heterocyclic chemistry Nueva York: Benjamin.
57. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.; Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1ª ed. Oxford (Oxfordshire) ; Nueva York : Pergamon Press, 1984, 8 v.
- 15 58. Katritzky, Alan R Handbook of heterocyclic 1ª ed Oxford (Oxfordshire); Nueva York : Pergamon Press, 1985.
59. Davies, David I Aromatic Heterocyclic Oxford ; Nueva York: Oxford University Press, 1991.
60. Ellis, G. P. Síntesis of fused Chichester [Sussex] ; Nueva York : Wiley, c1987-c1992, Chemistry of heterocyclic compounds ; v. 47.
61. Joule, J. A Mills, K., Smith, G. F. Heterocyclic Chemistry , 3ª ed Londres; Nueva York Chapman y Hall, 1995.
- 20 62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W. , Scriven, Eric F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II : a review of the literature 1982-1995.
63. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1ª ed. Oxford; Nueva York: Pergamon, 1996, 11 v. in 12 : ill. ; 28 cm.
- 25 64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried. The chemistry of heterocycles : structure, reactions, syntheses, and applications Stuttgart; Nueva York : G. Thieme, 1995.
65. Grimmett, M. R. Imidazole and benzimidazole Synthesis Londres; San Diego: Academic Press, 1997.
66. Advances en heterocyclic chemistry. Publicado en Nueva York por Academic Press, comenzando en 1963-hasta la actualidad.
- 30 67. Gilchrist, T. L. (Thomas Lonsdale) Heterocyclic chemistry 3ª ed. Harlow, Essex : Longman, 1997, 414 p. : ill. ; 24 cm.
68. Farina, Vittorio; Roth, Gregory P. Recent advances en the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53.
69. Farina, Vittorio; Krishnamurthy, Venkat; Scott, William J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) (1997), 50, 1-652.
70. Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524.
- 35 71. Norio Miyaura y Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457.
72. Home, D.A. Heterocycles 1994, 39, 139.
73. Kamitori, Y. y col. Heterocycles, 1994, 37 (1), 153.
74. Shawali, J. Heterocyclic. Chem. 1976, 13, 989.
- 40 75. a) Kende, A.S. y col. Org. Photochem. Synth. 1972, 1, 92. a) Hanks, L.V.; Biochem. Prep. 1966, 11, 63. c) Synth. Meth. 22, 837.
76. Hulton y col. Synth. Comm. 1979, 9, 789.
77. Pattanayak, B.K. y col. Indian. J. Chem. 1978, 16, 1030.

78. *Chemische Berichte* 1902, 35, 1545.
79. *Chemische Berichte* Ibid 1911, 44, 493.
80. Moubarak, I., Vessiere, R. *Synthesis* 1980, Vol. 1, 52-53.
81. *Ind J. Chem.* 1973, 11, 1260.
- 5 82. Roomi y col. *Can J. Chem.* 1970, 48, 1689.
83. Sorrel, T.N. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1589.
84. Nitz, T.J. y col. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5828-5832.
85. Bowden, K. et.al. *J. Chem. Soc.* 1946, 953.
86. Nitz, T.J. y col. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5828-5832.
- 10 87. Scholkopf y col. *Angew. Int. Ed. Engl.* 1971, 10 (5), 333.
88. (a) Behun, J. D.; Levine, R. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3379. (b) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazina 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (c) Jenneskens, L. W.; Mahy, J.; den Berg, E. M. M. de B.-v.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1995, 114, 97.
- 15 89. Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662.
90. (a) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 470-474. (b) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. *J. Org. Chem.*, in press.
- 20 91. Masuzawa, K.; Kitagawa, M.; Uchida, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 244-245.
92. Furber, M.; Cooper, M. E.; Donald, D. K. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1351-1354.
93. Blair, Wade S.; Deshpande, Milind; Fang, Haiquan; Lin, Pin-fang; Spicer, Timothy P.; Wallace, Owen B.; Wang, Hui; Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Yeung, Kap-sun. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives. Patente de Estados Unidos Nº 6.469.006. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives. Solicitud Internacional PCT (PCT/US00/14359), documento WO 0076521 A1, presentado el 24 de mayo de 2000, publicado el 21 de diciembre de 2000.
- 25 94. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Antiviral azaindole derivatives. Patente de Estados Unidos Nº 6476034 y Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Preparation of antiviral azaindole derivatives. Solicitud Internacional PCT (PCT/US01/02009), documento WO 0162255 A1, presentado el 19 de enero de 2001, publicado el 30 de agosto de 2001.
- 30 95. Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yeung, Kap-Sun; Pearce, Bradley C.; Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhilei; Fang, Haiquan; Xue, Qiufen May; Yin, Zhiwei. Composition and antiviral activity of substituted indoleoxoacetic piperazine derivatives. Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/027.612 presentada el 19 de diciembre de 2001, que es una solicitud de continuación en parte de la Patente de Estados Unidos con Número de Serie 09/888.686 presentada el 25 de junio de 2001 (que corresponde a la Solicitud Internacional PCT (PCT/US01/20300), documento WO 0204440 A1, presentada el 26 de junio de 2001, publicada el 17 de enero de 2002.
- 35 96. J. L. Marco, S. T. Ingate, y P. M. Chinchon *Tetrahedron* 1999, 55, 7625-7644.
97. C. Thomas, F. Orecher, y P.Gmeiner *Synthesis* 1998, 1491.
98. M. P. Pavia, S. J. Lobbestael, C. P. Taylor, F. M. Hershenson, y D. W. Miskell.
99. Buckheit, Robert W., Jr. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2001, 10 (8), 1423-1442.
100. Balzarini, J.; De Clercq, E.. *Antiretroviral Therapy* 2001, 31-62.
- 45 101. E. De clerq *Journal of Clinical Virology*, 2001, 22, 73-89.
102. Merour, Jean-Yves; Joseph, Benoit. *Curr. Org. Chem.* (2001), 5 (5), 471-506.

103. T. W. von Geldern y col. J. Med. Chem 1996, 39, 968.

104. M. Abdaoui y col. Tetrahedron 2000, 56, 2427.

105. W. J. Spillane y col. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 3, 677.

106. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Yin, Zhiwei. Composition and Antiviral Activity of Substituted Azaindoleoxoacetic Piperazine Derivatives. Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/214.982 presentada el 7 de agosto de 2002, que es una solicitud de continuación en parte de la Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/038.306 presentada el 2 de enero de 2002 (que corresponde a la Solicitud Internacional PCT (PCT/US02/00455), documento WO 02/062423 A1, presentado el 2 de enero de 2002, publicada el 15 de agosto de 2002.

Sumario de la invención

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen de o que son susceptibles a un virus tal como VIH. Los compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables y/o hidratos no tóxicos de los mismos, tienen la fórmula y significado tal como se describe a continuación. Cada realización de un aspecto en particular de la invención depende de la realización precedente a menos que se indique de otro modo.

Descripción del sumario de invención

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

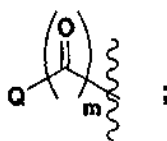
Una primera realización de la invención son compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



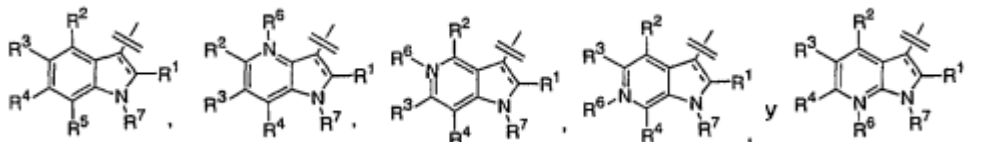
(I)

en la que:

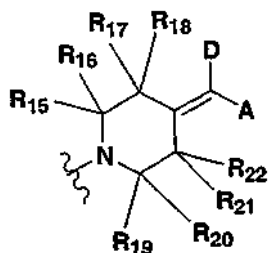
z es



Q se selecciona entre el grupo que consiste en:



-W- es



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 , se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR^8 , XR^9 , y B;

m es 2;

5 R^6 es O o no existe;

R^7 es $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{10}$;

n es 0-6;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo (C_{1-6}), $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo (C_{1-6}), $\text{C}(\text{O})$ -fenilo y $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, alquilo (C_{1-6}) o fenilo;

10 - - representa un enlace carbono-carbono o no existe;

D se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), halógeno, ciano, $-\text{CONR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{32}$, COR^{32} , COOR^8 , tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo (C_{1-6}), alquinilo (C_{2-6}), fenilo y heteroarilo independientemente está cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo independientemente está cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo K; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; cada uno de R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo (C_{1-6}); en el que alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, amino, OH, CN o NO_2 iguales o diferentes;

B se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, fenilo y heteroarilo; en el que independientemente dicho alquilo (C_{1-6}), fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre F; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo;

F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, fenilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})$ -alquilo (C_{1-6}), $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, morfolino, nitro, -Salquilo (C_{1-6}), $-\text{SPh}$, $\text{NR}^{25}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, piperazinilo, N-Me piperazinilo, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{28}$ y $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, en el que dicho alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres grupos metilo; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, N-metil piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina;

G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, trimetilsililo, fenilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})$ -alquilo (C_{1-6}), $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, morfolino, nitro, -Salquilo (C_{1-6}), $-\text{SPh}$, $\text{NR}^{25}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{26}$, piperazinilo, N-Me piperazinilo, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{28}$ y $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, en el que dicho alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres grupos metilo; heteroarilo se selecciona entre el

grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, N-metil piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

- 5 K se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-3}), hidroxilo, alcoxi (C_{1-3}), halógeno y $-NR^{26}R^{27}$; en el que dicho alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes;

R^8 , R^9 y R^{28} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6});

X se selecciona entre el grupo que consiste en NR^{31} , O y S;

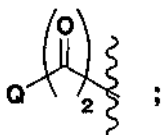
- 10 R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{29} , R^{30} , R^{31} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), fenilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo (C_{1-6}), fenilo, y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituido con uno a tres grupos J iguales o diferentes; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

- 15 J se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), fenilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, $-NR^{32}C(O)$ -alquilo (C_{1-6}), $-NR^{32}R^{33}$, morfolino, nitro, $-Salquilo$ (C_{1-6}), $-SPh$, $NR^{32}S(O)_2R^{33}$, piperazinilo, N-Me piperazinilo, $(CH_2)_nCOOR^{28}$ y $-CONR^{32}R^{33}$, en el que dicho alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno, amino, o metilo iguales o diferentes; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

- 20 R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6}); en el que dicho alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno, metilo, o CF_3 iguales o diferentes.

Una realización referente de la invención son compuestos de Fórmula I, en la que:

Z es



25

R^1 es hidrógeno;

- - representa un enlace carbono-carbono; y

R^6 no existe.

Una realización más preferente de la invención son compuestos de Fórmula I en la que:

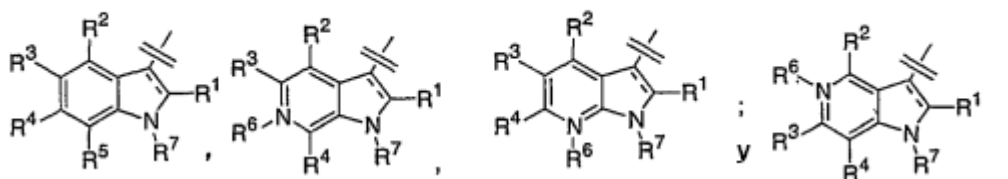
- 30 R^7 es hidrógeno; y

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} socava uno independientemente H o metilo con la condición de que un máximo de uno de R^{15} - R^{22} es metilo.

Una realización más preferente son compuestos de fórmula I en la que:

Q es un miembro seleccionado entre los grupos (A) y (B) que consisten en:

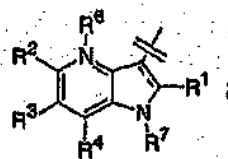
(A)



35

con la condición de que cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, metoxi o halógeno; y

(B)

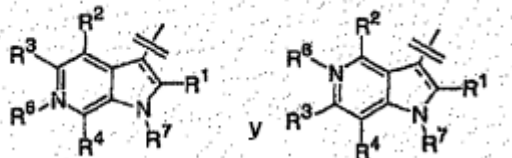


con la condición de que R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno.

Otra realización preferente son compuestos de fórmula I en la que:

Q es un miembro seleccionado entre los grupos (A') (B') y (C') que consisten en:

(A')

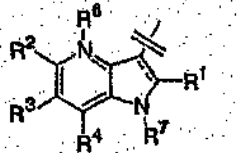


5

con la condición de que R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno;

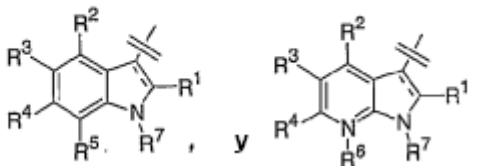
R^3 es hidrógeno;

(B')



con la condición de que R^2 y R^3 son hidrógeno; y

(C')



10

con la condición de que R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno; y R^3 y R^4 son hidrógeno.

Otra realización preferente de la presente invención son compuestos de fórmula I en la que:

15 D se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), halógeno, ciano, $-CONR^{32}R^{33}$, $-SO_2R^{32}$, COR^{32} , $COOR^8$, tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo (C_{1-6}), alquinilo (C_{2-6}), fenilo y heteroarilo independientemente está cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; heteroarilo es (1) un anillo de cinco miembros seleccionado entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo o (2) un anillo de seis miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; y

20

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que fenilo y heteroarilo independientemente está cada uno opcionalmente sustituido con un flúor, hidroxilo, metilo o amino; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, furanilo y tienilo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto para uso en un procedimiento para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente en la que dicho virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antiviral de un compuesto de Fórmula I, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente el compuesto de Fórmula I se puede administrar en combinación con una cantidad eficaz antiviral de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) un agente antiviral frente al SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

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

Descripción detallada de la invención

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

Definiciones

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrones pi totalmente conjugados. A menos que se indique de otro modo, el grupo heteroarilo puede estar unido al átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Se debería indicar que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo precursor si dicho N-óxido es químicamente factible tal como se conoce en la técnica. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triaziniltriiazina, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan entre los que proporcionan colocaciones estables de enlaces y no se pretende que se consigan sistemas que no existirían. Dos anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi totalmente conjugados. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclico son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamil, N-tiocarbamil, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un grupo "Ceto" se refiere a un grupo -CC(=O)- en el que el carbono en uno o en ambos lados del C=O puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíclico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 15 Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^xS(=O)_2NR^y-$ con R_x tal como se define en el presente documento.

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

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

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

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

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

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

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

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

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ con R^x y R^y tal como se definen en el presente documento y R^{y2} se define de la misma forma que R^x y R^y .

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

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

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

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

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

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

Cualquiera de los grupos R adyacentes se pueden combinar para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional condensado con el anillo que inicialmente porta esos grupos R.

- 40 Se sabe en la técnica que átomos de nitrógeno en sistemas heteroarilo pueden estar "participando en un doble enlace del anillo de heteroarilo", y esto ha referencia a la forma de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto impone si los estrógenos pueden estar sustituidos tal como lo entienden los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente invención se basan en los principios generales conocidos de la formación de enlaces químicos. Se

entiende que las reivindicaciones no incluyen estructuras que se sabe que son inestables o que no son capaces de existir basándose en la bibliografía.

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

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

La presente invención también se refiere a combinaciones de los compuestos con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma eficaz, vienen períodos de exposición previa y/o de exposición posterior, en combinación con cantidades eficaces de los agentes antivirales, Inmunomoduladores, antiinfecciosos, o vacunas frente al SIDA, tales como los que aparecen en la siguiente tabla.

ANTIVIRALES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
097	Hoechst/Bayer	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (RT))
Amprenivir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	infección por VIH ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Interferón Alfa	Glaxo Wellcome	sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que Neutraliza el pH Interferón anómalo alfa lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas con SIDA

(continuación)

ANTIVIRALES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
CI-1012	Warner-Lambert	infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitis, herpes, papillomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	infección por VIH
Globulina Inmune al Citomegalovirus	MedImmune	retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	CMV que amenaza la vista
Ganciclovir		retinitis CMV periférica
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT)
Sulfato de Dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Dideoxicitidina	Hoffman-La Roche	infección por VIH, SIDA, ARC
ddI Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4 (S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	DuPont Merck	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	herpes zóster, herpes simplex
FTC	Emory University	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
GS 840	Gilead	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón Beta Humano Recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas con el VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección por CMV

(continuación)

ANTIVIRALES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Nevirapina	Boeheringer Ingleheim	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	inhibidor de VIH
Secuencia de Octapéptidos del Péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato Trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Probucof	Vyrex	infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Estavudina; d4T Didehidrodesoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones genitales por HSV y CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxil, sal de fumarato (Viread [®])	Gilead	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir [®]	GSK	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
abacavir succinato (o Ziagen [®])	GSK	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)

INMUNOMODULADORES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina Acemannan	Pharmacia Upjohn Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA avanzado SIDA, ARC
C246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloques de fusión de VIH con células CD4+
Interferón Gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)

(continuación)

INMUNOMODULADORES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Factor de Estimulación de Colonias de Granulocitos Macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor de Estimulación de Colonias de Granulocitos Macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor de Estimulación de Colonias de Granulocitos Macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulador de Partículas de Núcleo de VIH	Rorer	VIH Seropositivo
IL-2 Interleuquina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2 (aldesluquina)	Chiron	SIDA, aumento en recuentos de células CD4
Inmuno Globulina Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol Dietil Ditio Carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón Alfa-2	Schering Plough	sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	sarcoma de Kaposi
Factor de Estimulación de Colonias de Granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune rCD4 Humana Soluble Recombinante CD4	Immune Response Corp. Genentech	Inmunoterapéutico SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 Humano Soluble Recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	sarcoma de Kaposi SIDA, ARC,
SK&F106528 Soluble T4	Smith Kline	infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	infección por VIH
Factor de Necrosis Tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con gamma Interferón

ANTIINFECCIOSOS

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis por criptococos, candidiasis
Comprimido de Nistatina Comprimido	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral

(continuación)

ANTIINFECCIOSOS

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de Pentamidina para Inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrhea	criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis por criptococos
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina Humana Recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asoc. con terapia para AZT
Hormona de Crecimiento Humano Recombinante	Serono	Desgaste relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asoc. con el SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Desgaste relacionado con el SIDA
Nutrición Enteral Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con el SIDA

Además, los compuestos de la invención en el presente documento se pueden usar en combinación con otra clase de agentes para tratar el SIDA que se denominan inhibidores de la entrada del VIH. Ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se analizan en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24 (12), páginas 1355-1362; CELL, Vol. 9, páginas 243-246, 29 de octubre de 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, N° 5, Mayo de 2000, páginas 183-194.

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

Son combinaciones preferentes o tratamientos alternativos con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de proteasas del VIH y/o un inhibidor no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferente de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal de sulfato de etanolato de N-(2 (R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2 (R)-fenil-metil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2 (S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanamida, y se sintetiza de acuerdo con la patente de Estados Unidos N° 5.413.999. Indinavir se administra generalmente a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de proteasas preferentes son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferente de la proteasa del VIH es saquinavir que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tres veces al día. Inhibidores no nucleósidos preferentes de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddI y AZT también se describe en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre la limitación de la propagación y el grado de infección por VIH. Combinaciones preferentes incluyen las que incluyen los siguientes (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

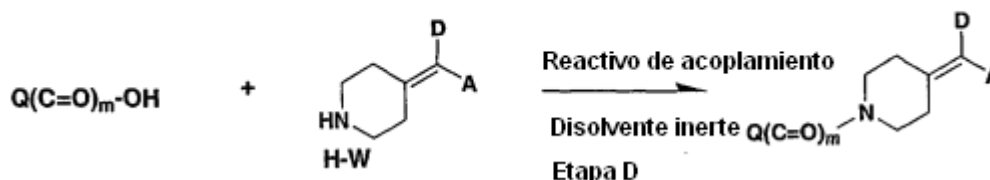
En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar separadamente o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, simultáneamente a, o

posterior a la administración de otro agente o agentes.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas, la mayor parte de las cuales son abreviaturas convencionales conocidas por los expertos en la materia, se usan a lo largo de toda la descripción de la invención y los ejemplos. Mayúsculo y algunas de las abreviaturas usadas son tal como sigue a continuación:

5	h	= hora(s)
	ta	= temperatura ambiente
	mol	= mol(s)
	mmol	= milimol(s)
10	g	= gramo(s)
	mg	= miligramo(s)
	ml	= mililitro(s)
	TFA	= Ácido Trifluoroacético
	DCE	= 1,2-Dicloroetano
15	CH ₂ Cl ₂	= Diclorometano
	TPAP	= perrutenato de tetrapropilamonio
	THF	= Tetrahidofurano
	DEPBT	= 3-(Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona
	DMAP	= 4-dimetilaminopiridina
20	P-EDC	= 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada sobre polímero
	EDC	= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
	Base de Hunig	= <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	mCPBA	= Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
25	azaindol	= 1 <i>H</i> -Pirrol-piridina
	4-azaindol	= 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina
	5-azaindol	= 1 <i>H</i> -Pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina
	6-azaindol	= 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina
	7-azaindol	= 1 <i>H</i> -Pirrol[2,3- <i>b</i>]piridina
30	PMB	= 4-Metoxibencilo
	DDQ	= 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	OTf	= Trifluorometanosulfonoxi
	NMM	= 4-Metilmorfolina
	PIP-COPh	= 1-Benzoilpiperazina
35	NaHMDS	= Hexametildisilazida sódica
	EDAC	= 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	TMS	= Trimetilsililo
	DCM	= Diclorometano
	DCE	= Dicloroetano
40	MeOH	= Metanol
	THF	= Tetrahidrofurano
	EtOAc	= Acetato de Etilo
	LDA	= Diisopropilamida de litio
	TMP-Li	= 2,2,6,6-tetrametilpiperidinillitio
45	DME	= Dimetoxietano
	DIBALH	= Hidruro de diisobutilaluminio
	HOBT	= 1-hidroxibenzotriazol
	CBZ	= Benciloxicarbonilo
	PCC	= Clorocromato de piridinio
50	Los procedimientos de síntesis y actividades anti-VIH-1 de análogos que contienen amida de 4-alquenil piperidina se muestran a continuación.	

Preparación de los Compuestos de la Invención:**Esquema A**

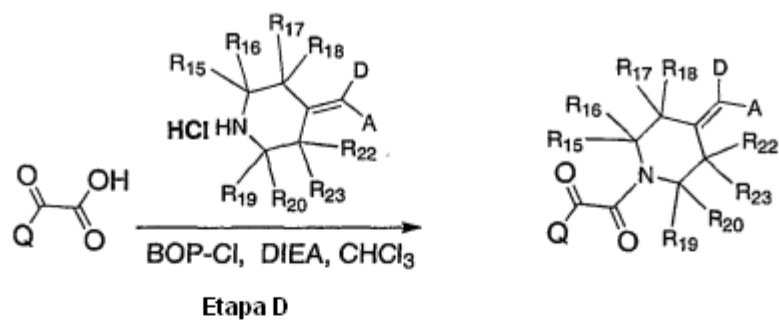
Descripción de la Etapa D: Tal como se muestra en el Esquema A, el compuesto intermedio H-W (en el que W corresponde a la reivindicación 1 y H es hidrógeno) se puede acoplar con el ácido QC(O)C(O)OH (que también se puede representar como Z-OH) usando reactivos convencionales para formación de enlace amida o de enlace peptídico. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCl y diisopropil etil amina en cloroformo se ha usado de forma más frecuente pero se podrían usar DEPBT, u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil usa HATU (L.A. Carpino y col. J. Chem. Soc. Chem Comm. 1994, 201-203; A. Virgilio y col. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 11580-11581). Un procedimiento general para usar este reactivo es Ácido (1 equiv.) y H-W-A o sal de HCl (2 equiv.) en DMF se agitan a ta entre 1 h y 2 días. Se añadió HATU (2 equiv.) en una porción y a continuación DMAP (3 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 2 a 15 h (evolución de la reacción controlado mediante procedimientos convencionales, es decir, TLC, LC/MS) La mezcla se filtra a través de papel de filtro para recoger el sólido. El filtrado se concentra y se añade agua. La mezcla se filtra de nuevo y el sólido se lava con agua. El sólido se combina y se lava con agua. Un químico orgánico experto en la materia conoce muchos reactivos para acoplamientos de enlace amida y casi todos éstos se pueden aplicar para la realización de productos de amida acoplada.

Tal como se ha mencionado anteriormente, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona) y *N,N*-diisopropiletil-amina, conocida habitualmente como base de Hunig, representan otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida (etapa D) y proporcionar compuestos de la Reivindicación I. DEPBT se adquiere en Adrich o se prepara de acuerdo con el procedimiento de la Ref. 28, Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. Organic Lett., 1999, 1, 91-93. Por lo general, se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF pero se podrían usar otros disolventes apróticos.

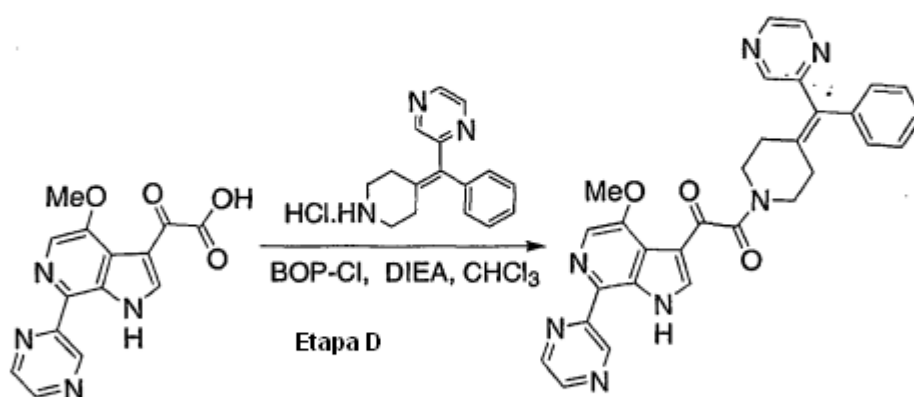
La reacción de formación de enlace amida se podría realizar usando las condiciones preferentes que se han descrito anteriormente, las condiciones de EDC que se describen a continuación, otras condiciones de acoplamiento que se describen en la presente solicitud, o como alternativa mediante la aplicación de las condiciones o reactivos de acoplamiento para la formación de enlace amida que se describen posteriormente en la presente solicitud para la formación de los sustituyentes R₂-R₅. En la presente solicitud se proporcionan algunos ejemplos específicos no limitantes.

Como alternativa, el ácido se podría convertir en un éster de metilo usando exceso de diazometano en THF/éter. El éster de metilo en THF seco se podría hacer reaccionar con la amida de litio del compuesto intermedio H-W. La amida de litio de H-W, Li-W se forma haciendo reaccionar el compuesto intermedio 1 con bistrimetilsililamida de litio en THF durante 30 minutos en un baño de refrigeración de agua con hielo. Amidas de sodio o de potasio se podrían formar y usar de forma similar si se desea reactividad adicional. Se podrían usar otros ésteres tales como etilo, fenilo, o pentafluorofenilo y se formarían usando metodología convencional. El Esquema A1 representa la reacción de acoplamiento general usando el procedimiento de acoplamiento con BOP-Cl mientras que el Esquema A2 representa una reacción específica, que tipificar las reacciones de acoplamiento usadas para fabricar los compuestos de fórmula I o precursores de los mismos.

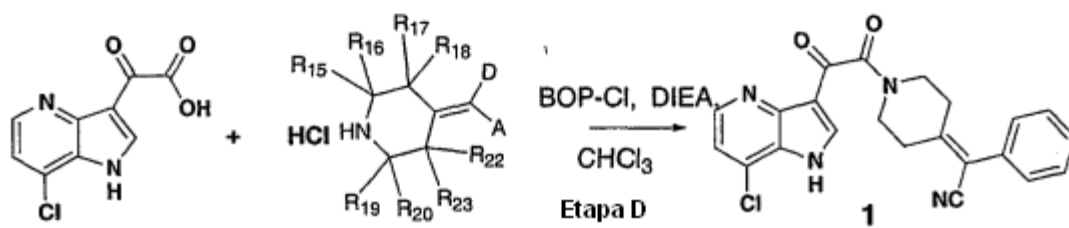
Esquema A1



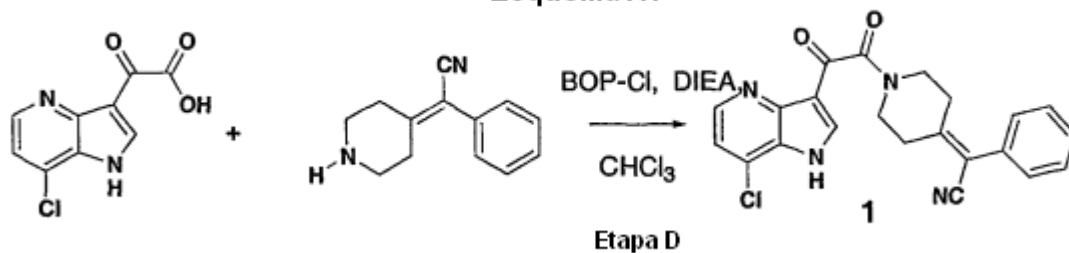
Esquema A2



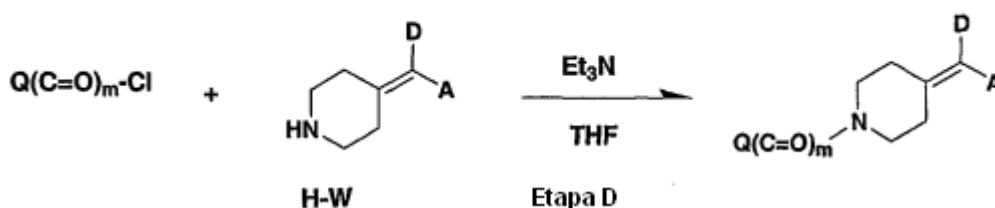
Esquema A3



Esquema A4



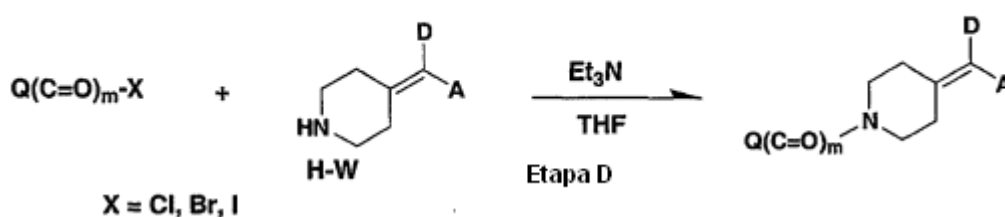
Esquema B



Tal como se muestra en los Esquemas B y C, los Compuestos de fórmula I también se pueden obtener haciendo reaccionar la amina, H-W con un haluro de ácido QC(O)C(O)-Cl (también representado como Z-Cl) por lo general en presencia de una base de amina terciaria para proporcionar los compuestos deseados de la invención. Habitualmente, dichas reacciones podrían comenzar a una temperatura de aproximadamente 2 °C y se permite calentar a temperatura ambiente pero se podrían usar temperaturas más bajas o incluso calentamiento si fuera necesario. La reacción de QC(O)C(O)-Cl (Z-Cl) por reacción con el H-W-A apropiado en presencia de una amina terciaria (3-10 equiv.) tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente aprótico anhidro tal como diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, dioxano, THF, acetonitrilo, DMF o similares a temperaturas que varían de 0 °C a reflujo. Los más preferentes son diclorometano, dicloroetano, o THF. La reacción se puede controlar por LC/MS.

Los ácidos QC(O)C(O)OH (Z-OH) se pueden convertir en los cloruros de ácido QC(O)C(O)-Cl (Z-Cl) usando cloruro de oxalilo en un disolvente tal como benceno o cloruro de tionilo puro o conteniendo una cantidad catalítica de DMF. Se pueden usar temperaturas entre 0 °C y reflujo dependiendo del sustrato.

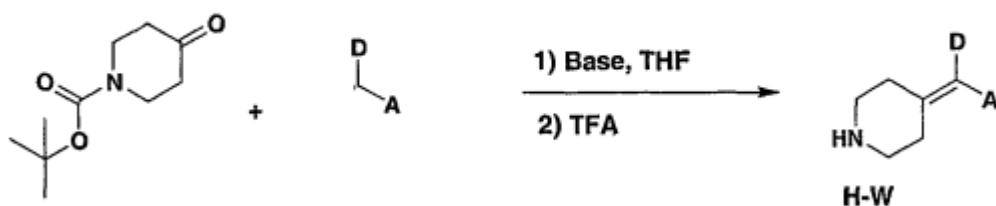
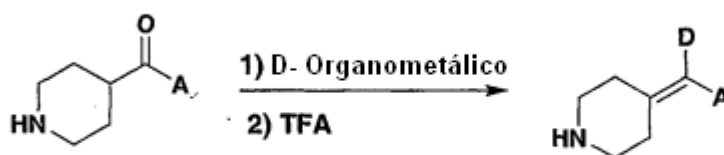
Esquema C



Procedimientos para el acoplamiento de amidas de piperazina a derivados de oxoacetilo se describen en las referencias 93-95 y 106 de Blair, Wang, Wallace, o Wang, respectivamente. Las divulgaciones totales en la Patente de Estados Unidos N° 6.469.006 concedida el 22 de octubre de 2002; Patente de Estados Unidos N° 6.476.034 concedida el 5 de noviembre de 2002; Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/027.612 presentada el 19 de diciembre de 2001, que es una continuación en parte de la Patente de Estados Unidos con Número de Serie 09/888.686 presentada el 25 de junio de 2001 (que corresponde al documento PCT WO 02/04440, publicado el 17 de enero de 2002); y Solicitud de Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/214.982 presentada el 7 de agosto de 2002, que es una continuación en parte de la Patente de Estados Unidos con Número de Serie 10/038.306 presentada el 2 de enero de 2002 (que corresponde al documento PCT WO 02/62423 publicado el 15 de agosto de 2002) se incorporan por referencia en el presente documento. Los procedimientos usados para acoplar ácidos indol o azaindol oxoacético a amidas de piperazina en estas referencias se pueden usar de forma análoga para formar los compuestos de la presente invención excepto en que se usan piperidina alquenos en lugar de las piperazina benzamidas.

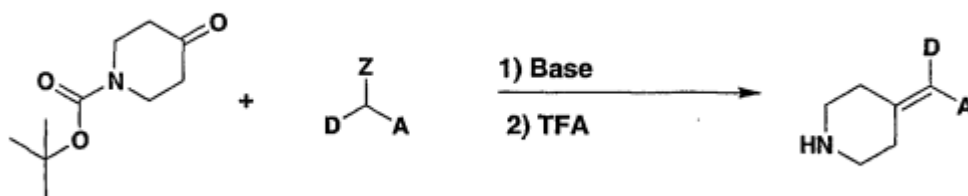
Esquemas Generales:

El Esquema D describe un procedimiento útil para preparar los compuestos que se describen con H-W en el que W es tal como se define en la descripción y en las reivindicaciones de la invención. Por lo general, esta metodología funcionará mejor cuando D es un grupo que disminuye el PKA de los hidrógenos en el resto de metileno adyacente. Por ejemplo ciano, sulfonilo, amido y similares tal como se especifica en la reivindicación 1. A podría ser preferentemente restos de arilo o heteroarilo tal como se describe en la reivindicación 1. A también podría ser otros grupos que se describen en la reivindicación 1. Se pueden usar bases de alcóxido de alcoholes C1 a C4 pero también se podrían usar otras bases tales como dialquil amidas de litio, sodio, o potasio o las bistrimetilsilil amidas.

Preparación de compuestos intermedios:**Esquema D****Esquema E**

D = heteroarilo, arilo, alquilo **Compuesto intermedio 1**
Organometálico = MgBr, Li, CeCl₂, ZnBr

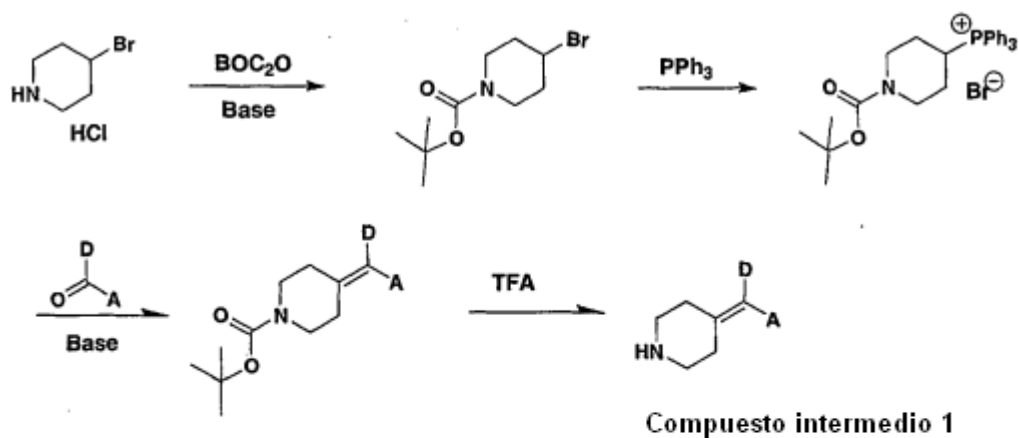
Tal como se muestra en el Esquema E, la adición de un reactivo organometálico a una cetona puede proporcionar un compuesto intermedio de alcóxido terciario que experimenta protonación y eliminación catalizada con ácido para formar el doble enlace deseado. Un número de reactivos organometálicos podría ser suficiente tal como se muestra, pero podría ser necesario un equivalente extra (al menos, un total de dos) para compensar la desprotección del nitrógeno de la amina en muchos casos.

Esquema F

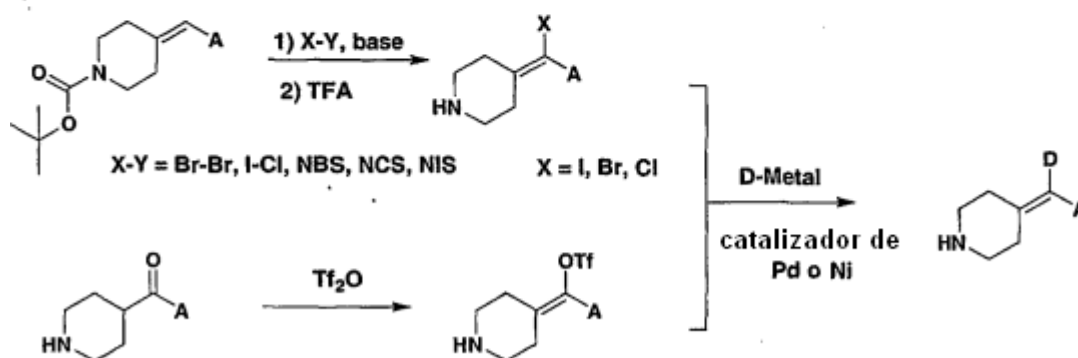
Z = PR₃, P(O)Ph₂, P(O)(OR)₂, SiR₃, AsR₃

Condiciones de olefinación convencionales tales como Wittig, Homer Emmons, Petersen o basadas en Arsénico se pueden usar para convertir la cetona en los productos deseados. Algunas revisiones generales de esta metodología y direcciones para uso están contenidas en las siguientes referencias: Wadsworth, W.S., Jr., en "Organic Reactions", Dauben, W.G., Ed., Wiley, Nueva York, 1977, 25, 73, McMurry, J.E. Acct. Chem. Res. 1983, 16, 405, Cushman, M., y col. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2807. Cuando Z= trifenilo fosfina, se podrían usar butillitio o LDA para generar el iluro de fósforo en THF y a continuación hacer reaccionar el iluro con la cetona para proporcionar el producto deseado. Los reactivos basados en fosfinato óxido de fosfina se podrían usar con bases similares o con metóxido o etóxido de sodio o de potasio en los disolventes de alcohol correspondientes.

Esquema G



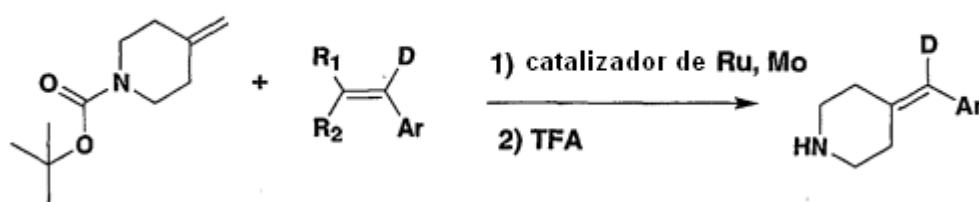
Esquema H



Tal como se ha mostrado anteriormente en el Esquema H, azaindoles sustituidos que contienen un cloruro, bromuro, yoduro, triflato, o fosfonato experimentan reacciones de acoplamiento con un boronato (reacciones de tipo Suzuki) o un estannano para proporcionar azaindoles sustituidos. Los estannanos y boronatos se preparan a través de procedimientos de biografía convencionales, o tal como se describe en la sección experimental de la presente solicitud. Los bromuros, cloruros, triflatos, o fosfonatos de vinilo pueden experimentar acoplamiento mediado por metales para proporcionar compuestos de fórmula W-H. Son particularmente útiles los acoplamientos de Stille o de Suzuki. Un análisis detallado de las referencias y las mejores condiciones para estas clases de acoplamiento mediado por metal se describe más adelante en la presente solicitud cuando el análisis se combina con una descripción de cómo estos tipos de reacciones también se pueden usar para funcionalizar a indoles y azaindoles.

Cuando Ar es benceno, existen materiales de partida disponibles en el mercado

Esquema J



Como alternativa, los compuestos W-H se podrían preparar a través de metátesis de olefinas usando catalizadores de Rodio altamente reactivos. El material de partida de metileno se prepara a través de metilénación de Wittig

sencilla de la cetona precursora que se prepara mediante procedimientos de la bibliografía. La metátesis de olefina se realiza preferentemente usando un 1 % del catalizador bencilidénico de imadazoilideno rutenio que se describe en la siguiente referencia. La reacción se realiza comenzando a temperaturas bajas (-40°) o similar. El material de partida de metileno material se mezcla con exceso de olefina (de 5 a 100 equivalentes) y la reacción se calienta a $\sim 40^{\circ}\text{C}$. **Synthesis of Symmetrical Trisubstituted Olefins by Cross Metathesis.** Chatterjee, Amab K.; Sanders, Daniel P.; Grubbs, Robert H.. Organic Letters ACS ASAP.

A continuación se indican referencias adicionales que muestran condiciones y sustratos adicionales que se pueden usar con estos catalizadores.

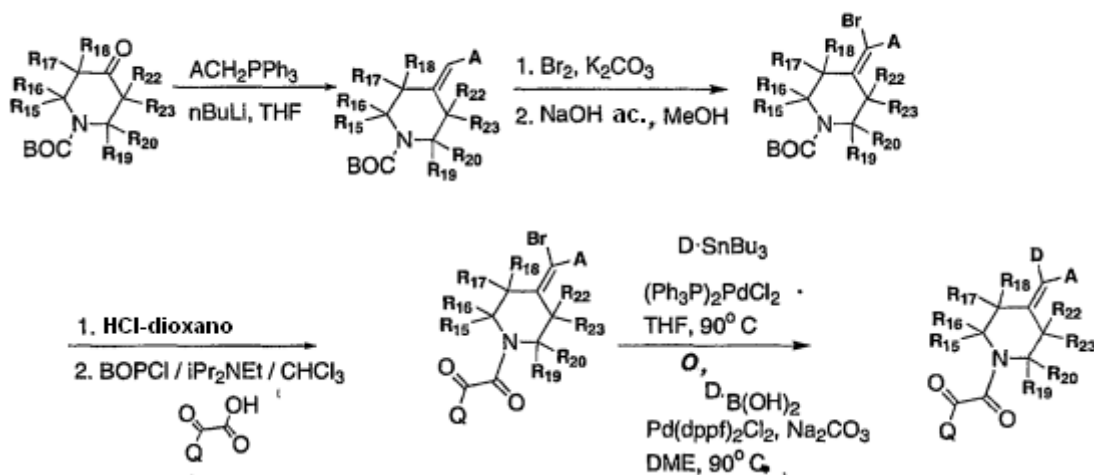
Diversidad de grupos funcionales mediante metátesis cruzada de olefinas catalizada con rutenio.

- 10 Toste, F. Dean; Chatterjee, Arnab K.; Grubbs, Robert H.. The Arnold and Mabel Beckman Laboratory of Chemical Synthesis, Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA. Pure and Applied Chemistry, Instituto de Tecnología de California, Pasadena, CA, USA. Pure and Applied Chemistry (2002), 74 (1), 7-10, **A Versatile Precursor for the Synthesis of New Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts.**
- 15 Sanford, Melanie S.; Love, Jennifer A.; Grubbs, Robert H.. Arnold and Mabel Beckman Laboratories for Chemical Synthesis Division of Chemistry y Chemical Engineering, Instituto de Tecnología de California, Pasadena, CA, USA. Organometallics (2001), 20 (25), 5314-5318.

Metátesis de olefinas con 1,1-difluoroetileno. Trnka, Tina M.; Day, Michael W.; Grubbs, Robert H.. Arnold and Mabel Beckman Lab. of Chemical Synthesis, Instituto de Tecnología de California, Pasadena, CA, USA. Angewandte Chemie, Edición Internacional (2001), 40 (18), 3441-3444.

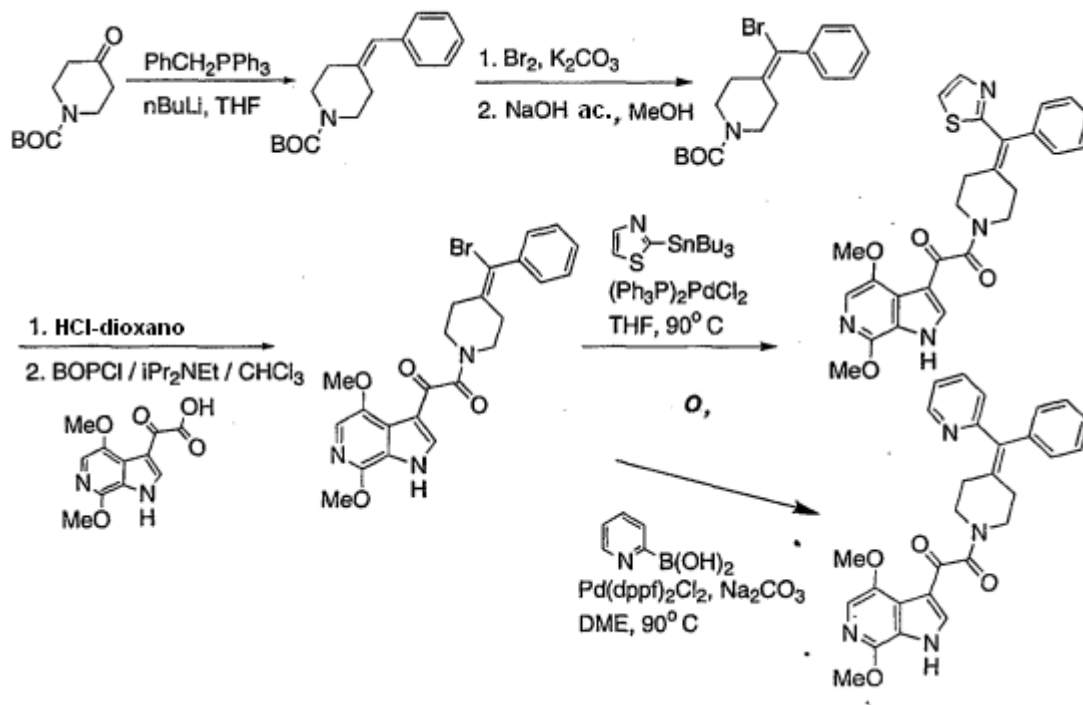
- 20 El Esquema K muestra una secuencia en la que una piperidona se convierte en una olefina monofuncionalizada a través de olefinación de Wittig. La bromación y la deshidrobromación proporciona un compuesto intermedio de bromuro de vinilo versátil. Este compuesto intermedio se acopla con el ácido QC(O)C(O)OH con BOPCI para proporcionar un compuesto de fórmula I. Este compuesto intermedio se funcionaliza a continuación usando acoplamientos mediados por paladio a boronatos o estannanos. Las condiciones para estos acoplamientos se describen en la presente solicitud.
- 25

Esquema K



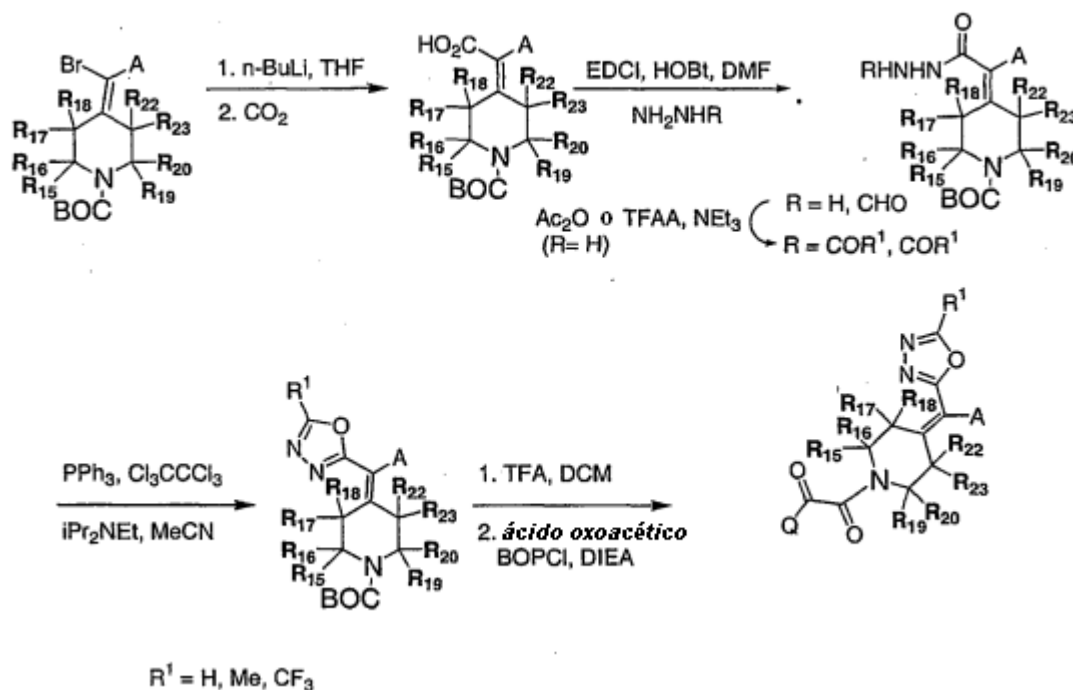
El Esquema L muestra ejemplos específicos del Esquema K general que son algunos de los que se describen en la sección experimental.

Esquema L



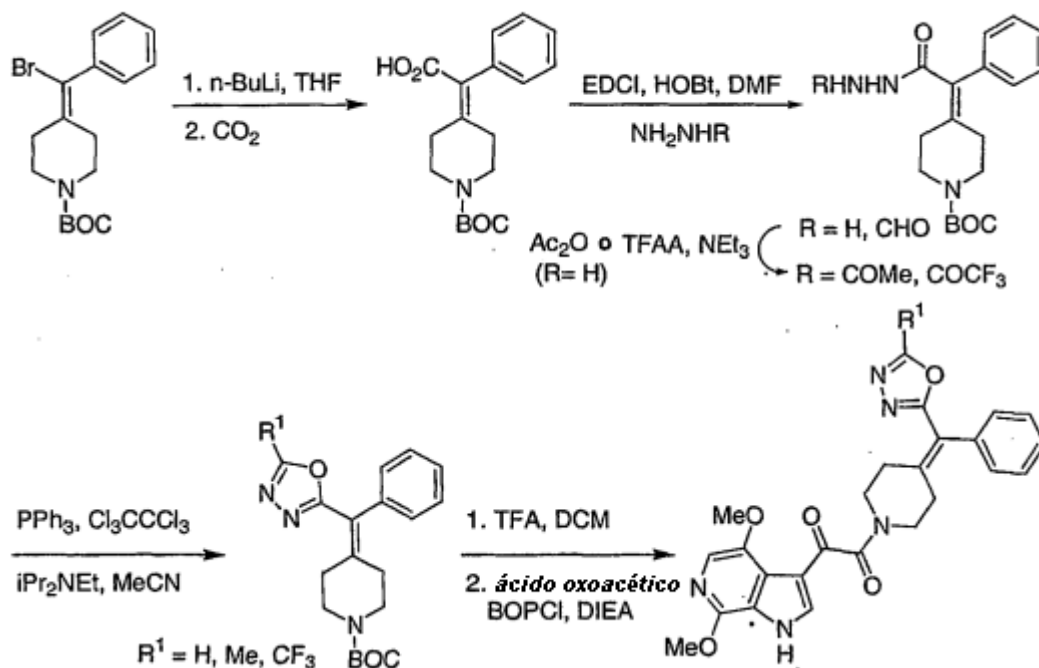
El Esquema M muestra como un bromuro de vinilo protegidos se puede convertir en un ácido carboxílico a través de intercambio de bromuro de litio y reacción con dióxido de carbono. Tal como se describe en la presente solicitud y las que se incorporan, ácidos carboxílicos son excelentes precursores para muchos heterociclos o amidas. El resto del Esquema M muestra la conversión en oxadiazoles funcionalizados. Otra química que se describe en la presente solicitud representa otros procedimientos para convertir ácidos en grupos de otros compuestos de la invención.

Esquema M



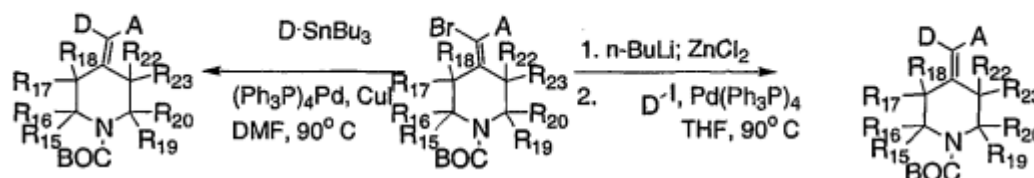
El Esquema N representa un ejemplo más específico del Esquema M.

Esquema N



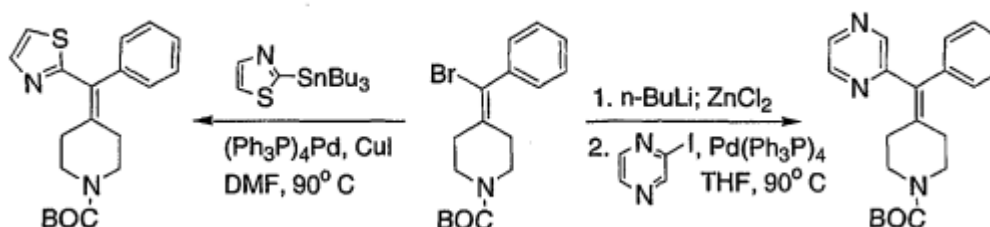
El Esquema P representa procedimientos para funcionalizar el bromuro de vinilo para instalar grupos D (o A). Se representa un acoplamiento de Stille modificado o un acoplamiento mediado por cinc. Detalles de estas transformaciones se analizan posteriormente en la sección sobre acoplamientos metálicos.

Esquema P



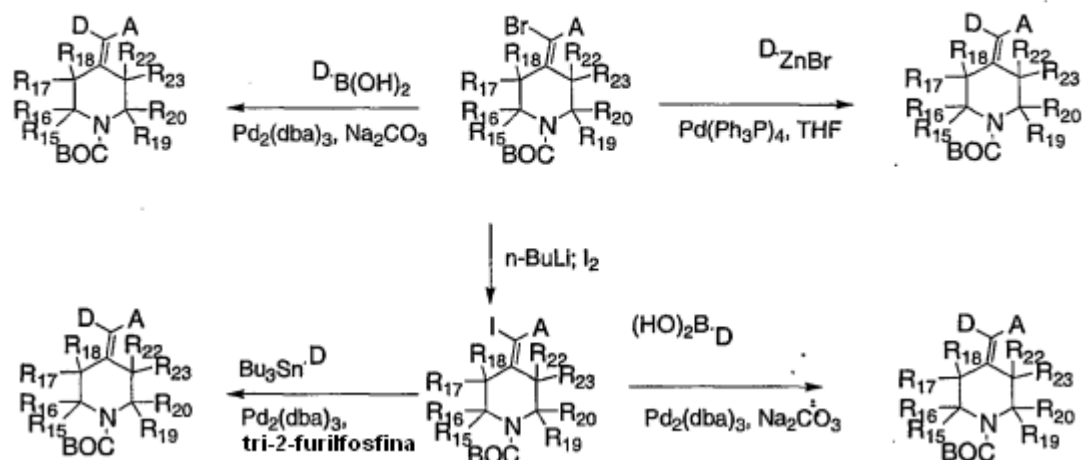
El Esquema Q representa algunos ejemplos específicos del Esquema P

Esquema Q



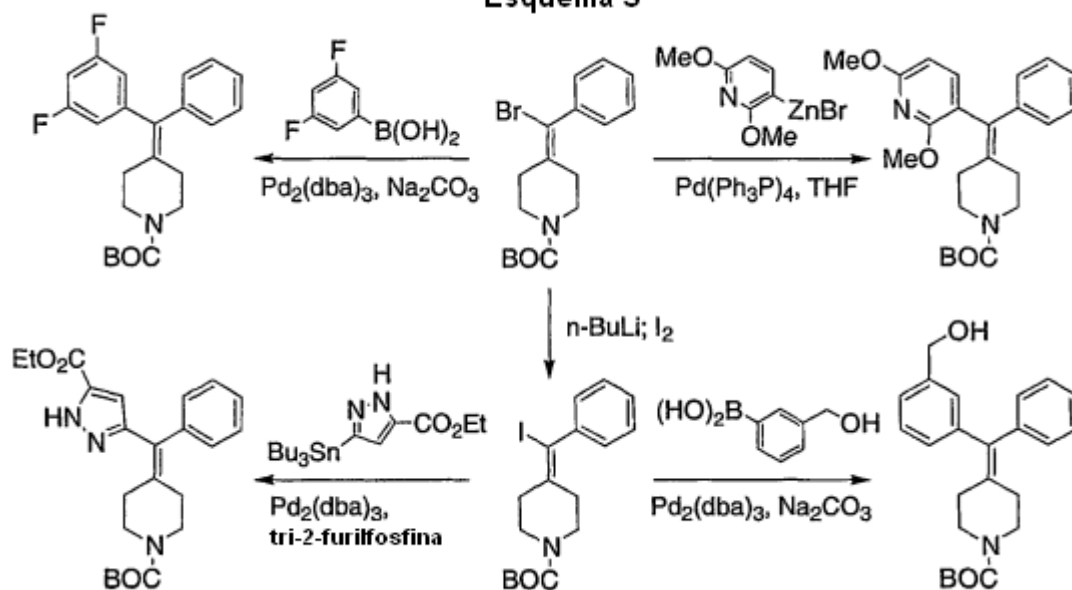
El Esquema R representa procedimientos para funcionalizar el bromuro de vinilo para instalar grupos D (o A). Se representa un acoplamiento de Stille modificado, acoplamiento mediado por cinc, o acoplamiento de Suzuki con ácido borónico. Se muestra un procedimiento para convertir el bromuro de vinilo en yoduro de vinilo. Si el bromuro de vinilo fracasa en experimentar una relación eficaz, se puede preparar el yoduro más reactivo como un asociado mejor. Detalles de estas transformaciones se analizan posteriormente en la sección sobre acoplamientos metálicos.

Esquema R



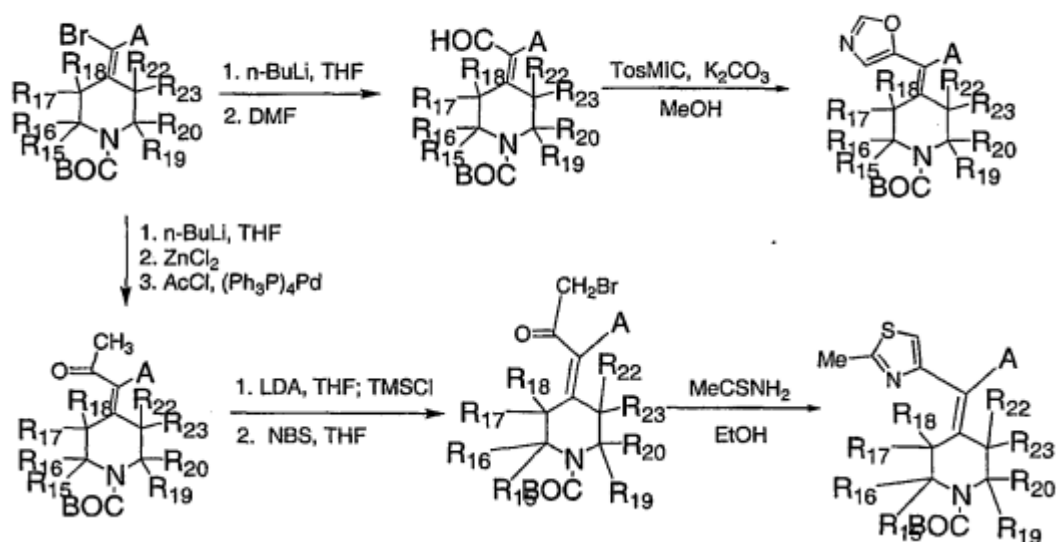
El Esquema S proporciona ejemplos específicos del Esquema R.

Esquema S



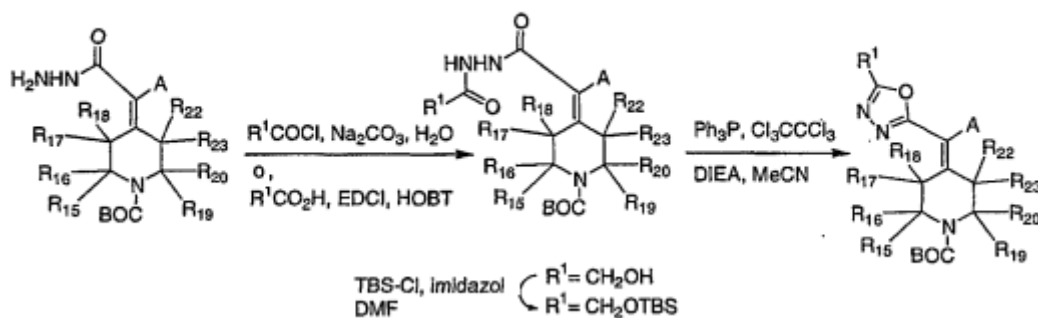
5 El Esquema T muestra procedimientos para convertir el bromuro de vinilo en grupos D más funcionalizados (o A). Un aldehído intermedio clave se genera a partir del bromuro de vinilo y se puede usar para generar heteroarilos tales como el oxazol a través de reacción con Tosmic.

Esquema T



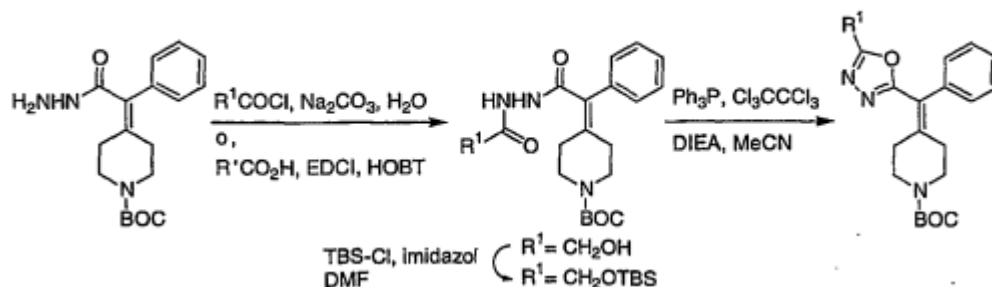
El Esquema U muestra cómo una hidrazida (generada a partir del ácido) se puede usar para preparar oxadiazoles con diferentes sustituyentes.

Esquema U



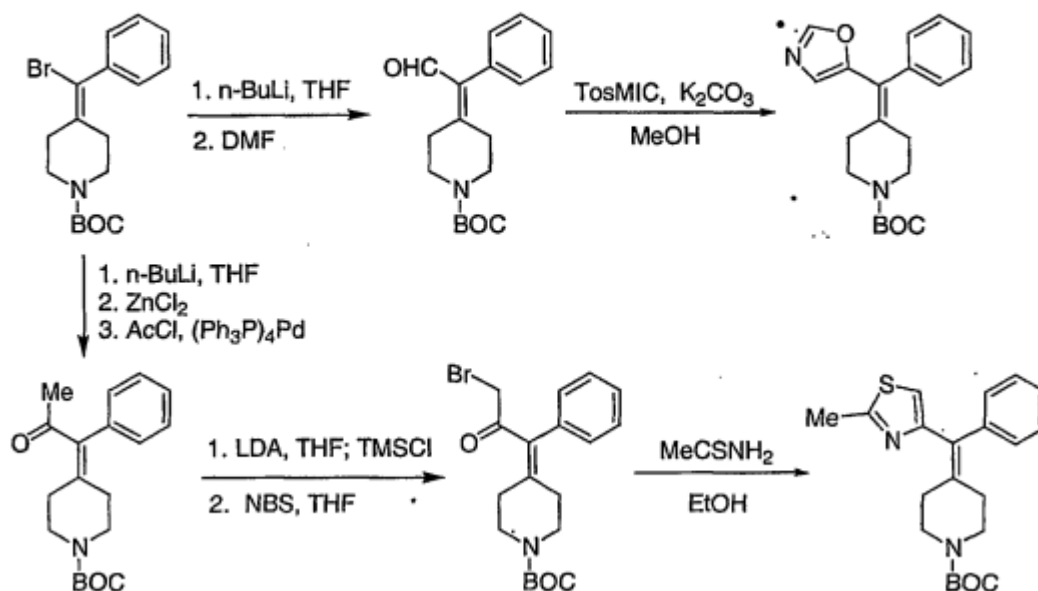
5 El Esquema V proporciona ejemplos más específicos del Esquema U.

Esquema V



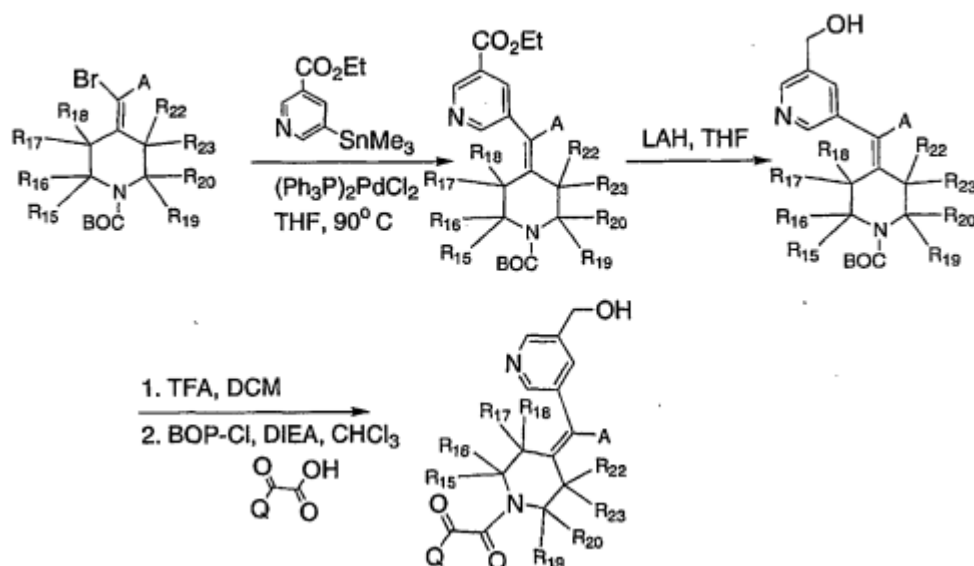
El Esquema W muestra algunos otros procedimientos para instalar D (o A).

Esquema W



El Esquema X muestra un ejemplo en particular en el que un heteroarilo funcionalizado o en este caso arilo se acoplan y a continuación se puede producir funcionalización adicional (en este caso reducción de un éster a un alcohol).

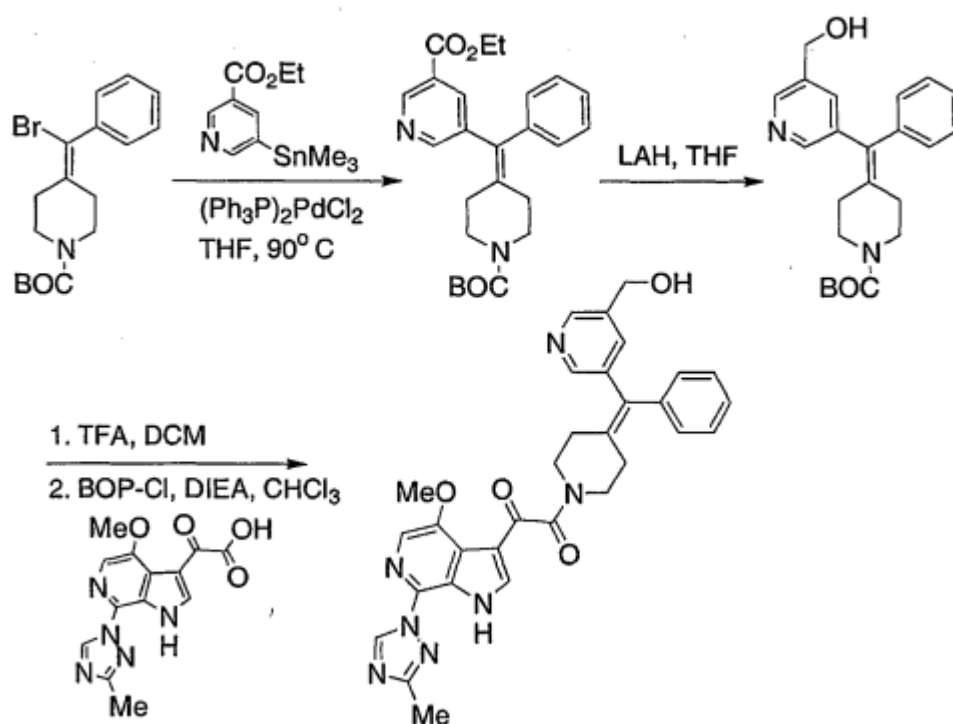
Esquema X



5

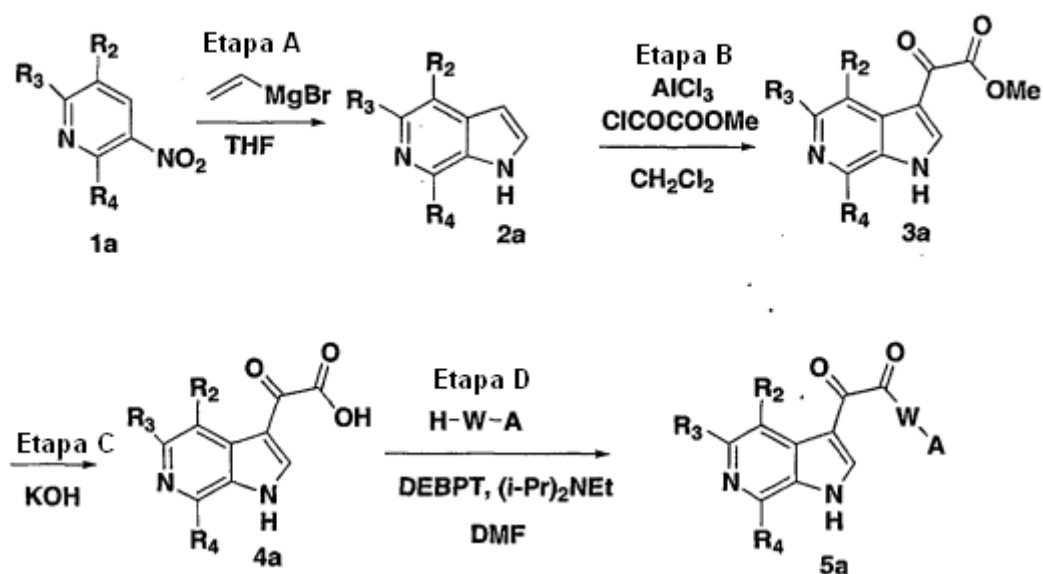
El Esquema Y proporciona ejemplos más específicos del Esquema X.

Esquema Y

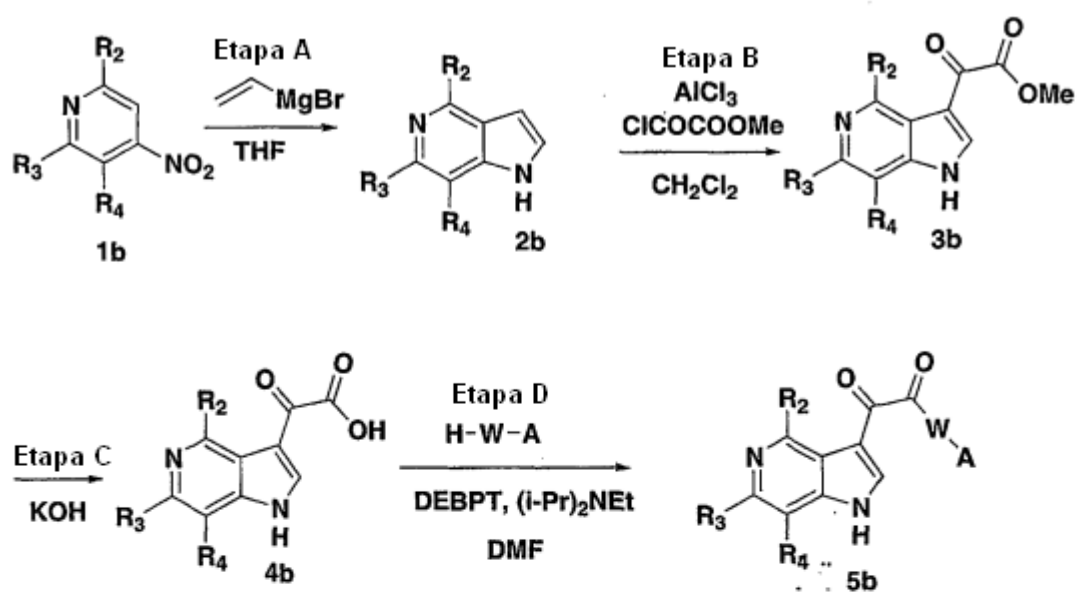


En el presente documento se describen procedimientos para fabricar $Q(C=O)m-OH$ o $Q(C=O)m-X$ (tal como se define en la fórmula I de la descripción de la invención y en los esquemas A-C mencionados anteriormente) y en las mismas referencias recién mencionadas para la reacción de acoplamiento (referencias 93-95 y 106 de Blair, Wang, Wallace, o Wang, respectivamente). Procedimientos generales adicionales para construir azaindol Q y Z de Fórmula I y compuestos intermedios útiles para sus síntesis se describen en los siguientes Esquemas. Los siguientes Esquemas proporcionan ejemplos específicos de metodología que se puede usar para preparar Q o $Q(CO)m-OH$ o derivados en los que el ácido se ha convertido en un haluro de ácido o éster.

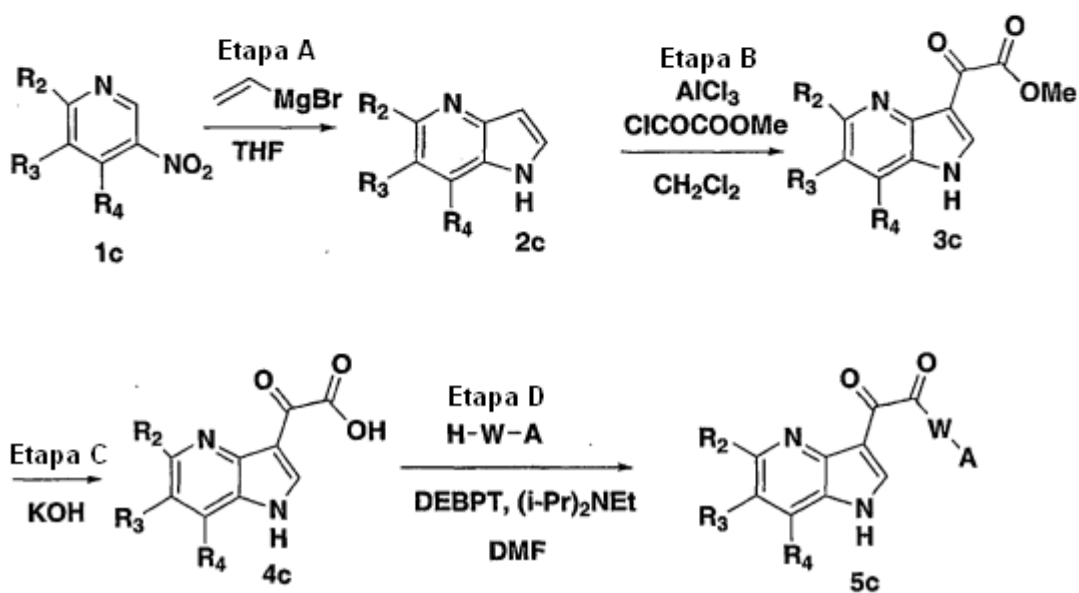
Esquema 1a



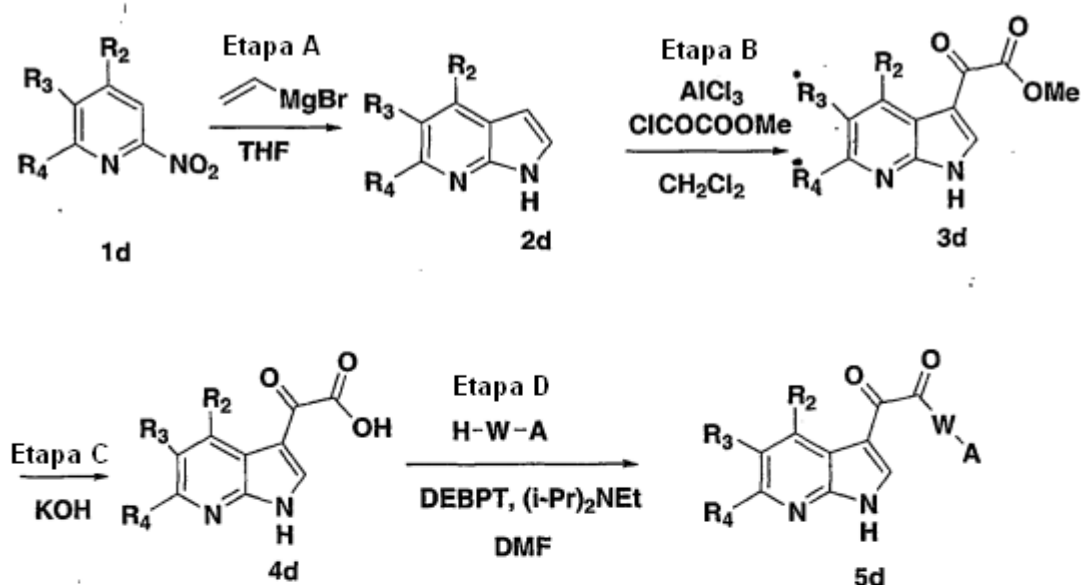
Esquema 1b



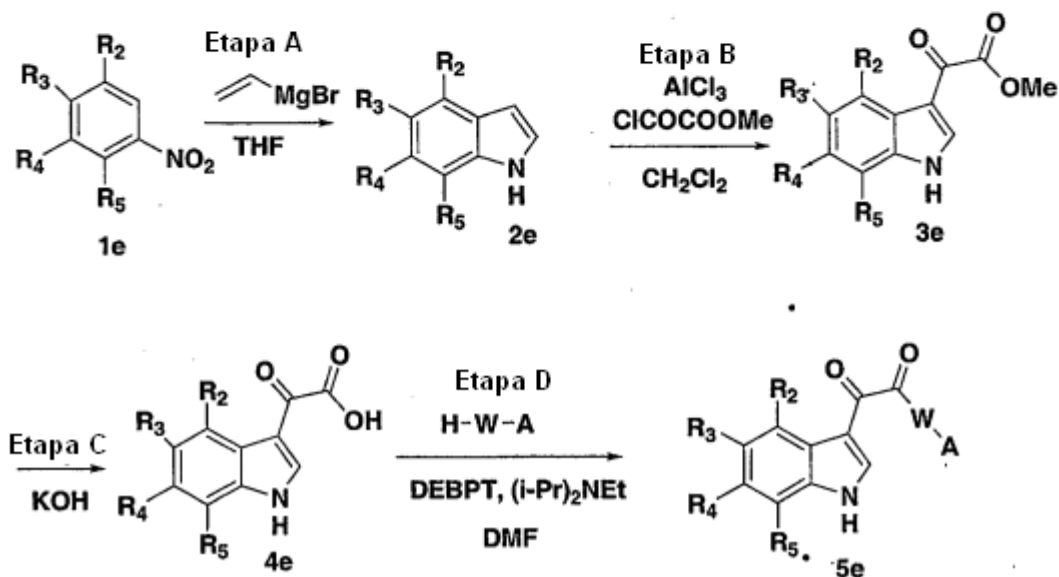
Esquema 1c



Esquema 1d



Esquema 1e



La **Etapa A** en los Esquemas 1a-1e representa la síntesis de un aza indol o compuestos intermedios de indol, 2a-2e a través de la reacción de Bartoli bien conocida en la que bromuro de vinil magnesio reacciona con un grupo arilo o heteroarilo nitro, tal como en 1a-1e, para formar un anillo que contiene nitrógeno de cinco miembros tal como se muestra. Algunas referencias para detalles sobre cómo realizar la transformación incluyen: Bartoli y col. a) Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2129, b) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1991, 2757, c) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1991, 657, d) Synthesis (1999), 1594, e) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "A General Method for the Preparation of 4- and 6-Azaindoles". Journal of Organic Chemistry 2002, 67 (7), 2345-2347 documento WO 0262423 15 de agosto de 2002 "Preparation and antiviral activity for HIV-1 of substituted azaindoleoxacetyl piperazines" Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Yin, Zhiwei.

En el procedimiento preferente, una solución de bromuro de vinil Magnesio en THF (por lo general 1,0 M pero de 0,25 a 3,0 M) se añade gota a gota a una solución de la nitro piridina en THF a -78° en una atmósfera inerte de nitrógeno o de Argón. Después de completar la adición, la temperatura de la reacción se deja calentar a -20° y

después se agita durante aproximadamente 12 h antes de inactivar con una solución acuosa de cloruro de amonio al 20 %. La reacción se extrae con acetato de etilo y a continuación se trata de una manera habitual usando un agente de secado tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato sódico. Los productos se purifican generalmente usando cromatografía sobre Gel de Sílice. Los mejores resultados se consiguen generalmente usando bromuro de vinil Magnesio recién preparado. En algunos casos, el cloruro de vinil Magnesio se puede sustituir por bromuro de vinil Magnesio. En algunos casos, procedimientos modificados podrían proporcionar ocasionalmente mejor rendimiento. En ocasiones se puede usar un procedimiento de adición inversa (La solución de nitrógeno piridina se añade a la solución de vinil Grignard). En ocasiones, disolventes tales como dimetoxi etano o dioxano pueden resultar útiles. Un procedimiento en el que el compuesto nitrógeno en THF se añade una solución de bromuro de vinil magnesio 1 M en THF a -40 °C puede resultar beneficioso. Después de la finalización de la reacción por TLC, la reacción se inactiva con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se purifica con procedimientos convencionales. Una referencia para este procedimiento alternativo está contenida en M.C. Pirrung, M. Wedel, e Y. Zhao y col. *Syn Lett* 2002, 143-145.

Se pueden preparar azaindoles sustituidos mediante procedimientos que se describen en la bibliografía o pueden estar disponibles a partir de fuentes comerciales. Por lo tanto, existen muchos procedimientos para sintetizar los compuestos intermedios 2a-2d y los ejemplos específicos son demasiado numerosos para incluso enumerarlos. La metodología para la preparación de muchos compuestos de interés se describe en las referencias 93-95 y 103 de Blair, Wang, Wallace, y Wang, respectivamente. Se ha publicado una revisión sobre la síntesis de 7-azaindoles (Merour y col. *reference* 102). Síntesis alternativas de aza indoles y procedimientos generales para sintetizar los compuestos intermedios 2 incluyen, pero no se limitan a, los que se describen en las siguientes referencias (a-k que siguen a continuación): a) Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N. *Khim. -Farm. Zh.* 1994, 28 (7), 30-51; b) Lablache-Combier, A. *Heteroaromatics. Photoinduced Electron Transfer* 1988, Pt. C, 134-312; c) Saify, Zafar Said. *Pak. J. Pharmacol.* 1986, 2 (2), 43-6; d) Bisagni, E. *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* 1972, 4, 439-45; e) Yakhontov, L. N. *Usp. Khim.* 1968, 37 (7), 1258-87; f) Willette, R. E. *Advan. Heterocycl. Chem.* 1968, 9, 27-105; g) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *Tetrahedron* 1993, 49 (33), 7337-52; h) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29 (2), 359-67; i) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. J. *Org. Chem.* 1999, 64 (26), 9430-9443; j) Spivey, A.C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39 (48), 8919-8922; k) *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Academic press) 1991, Vol. 52, páginas 235-236 y referencias en el mismo. Se conocen otras referencias posteriores en la presente solicitud que comienzan con compuestos intermedios de indol de fórmula 2e (Esquema 1e) o se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos de bibliografía, tales como los que se describen en Gribble, G. (Refs. 24 y 99), Bartoli y col (Ref. 36), *reference* 37, o el libro de Richard A. Sundberg en la *reference* 40. Otros procedimientos para la preparación de compuestos intermedios de indol incluyen: la síntesis de Indol de Leimgruber-Batcho (*reference* 93); la síntesis de Indol de Fisher (*referencias* 94 y 95); el protocolo de transposición en 2,3 desarrollado por Gassman (*reference* 96); la formación de anillos de pirroles (*reference* 97); ciclaciones mediadas por estaño (*reference* 98); y la ciclación mediada por paladio de Larock de 2-alquil anilinas. Se conocen otros muchos procedimientos de síntesis de indol y un químico con una experiencia habitual en la materia puede localizar fácilmente condiciones para la preparación de indoles que se pueden usar para preparar compuestos de Fórmula I.

Etapas B. El compuesto Intermedio 3a-e se puede preparar por reacción de compuestos intermedios 2, con un exceso de ClCOCOOMe en presencia de AlCl₃ (cloruro de aluminio) (Sycheva y col., Ref. 26, Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Algunas descripciones adicionales de los procedimientos exactos para realizar esta reacción están contenidos en a) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Wong, Henry; Zhu, Juliang; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "An Effective Procedure for the Acylation of Azaindoles at C-3". *J. Org. Chem.* 2002, 67 (17), 6226-6227; b) Tao Wang y col. Patente de Estados Unidos N° 6.476.034 B2 "Antiviral Azaindole derivatives" publicada en 5 de noviembre de 2002; c) W. Blair y col. solicitud de patente PCT WO 00/76521 A1 publicada el 21 de diciembre de 2000; d) O. Wallace y col. solicitud PCT WO/2004440A1 publicada el 17 de enero de 2002. Algunas reacciones de 5-ciano-6-cloro-7-azaindoles y tautomería de lactama-lactima en 5-ciano-6-hidroxi-7-azaindolin. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106). Por lo general, un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂ se usa pero otros tales como THF, Et₂O, DCE, dioxano, benceno, o tolueno pueden encontrar aplicabilidad solos o en mezclas. Otros ésteres de oxalato tales como mono ésteres de etilo o bencilo del ácido oxálico también podrían ser suficientes para cualquiera de los procedimientos que se han mostrado anteriormente. Los ésteres más lipofílicos facilitan el aislamiento durante extracciones acuosas. Ésteres fenólicos o fenólicos sustituidos (tal como pentafluorofenol) permiten el acoplamiento directo del H-W-A en la Etapa D sin activación. Catalizadores ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de estaño, cloruro de titanio IV, y cloruro de aluminio se usan en la Etapa B con cloruro de aluminio siendo el más preferente. Como alternativa, el azaindol se trata con un reactivo de Grignard tal como MeMgI (yoduro de metil magnesio), bromuro de metil magnesio o bromuro de etil magnesio y un haluro de cinc, tal como ZnCl₂ (cloruro de cinc) o bromuro de cinc, seguido de la adición de un mono éster de cloruro de oxalilo, tal como ClCOCOOMe (clorooxoacetato de metilo) u otro éster tal como anteriormente, para proporcionar el éster de aza-indol glioxilo (Shadrina y col, Ref. 25). Se usan ésteres del ácido oxálico tales como oxalato de metilo, oxalato de etilo tal como anteriormente. Disolventes apróticos tales como CH₂Cl₂, Et₂O, benceno, tolueno, DCE, o similares se pueden usar solos o en combinación para esta secuencia. Además de los mono ésteres de cloruro de oxalilo, el cloruro de oxalilo en sí mismo se puede hacer reaccionar con el azaindol y a continuación hacer reaccionar adicionalmente con una amina apropiada, tal como H-W-A.

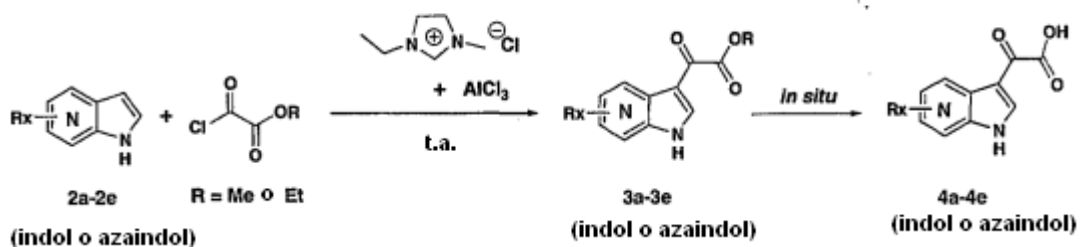
Etapa C. La hidrólisis del éster de metilo, (compuestos intermedios 3a-3e, Esquemas 1a-1e) proporciona una sal de potasio de compuestos intermedios 4, que se acopla con alquenil piperidinas H-W-A tal como se muestra en la Etapa D de los Esquemas 1a-1e. Algunas condiciones habituales usan hidróxido sódico metanólico o etanólico seguido de acidificación cuidadosa con ácido clorhídrico acuoso de diversa molaridad, pero es preferente HCl 1 M. La acidificación no se usa en muchos casos tal como se ha descrito anteriormente para las condiciones preferentes. Además, se podrían usar hidróxido de litio o hidróxido potásico y se podrían añadir cantidades variables de agua a los alcoholes. También se podrían usar como disolventes propanoles o butanoles. Se pueden usar temperaturas elevadas hasta los puntos de ebullición de los disolventes si no son suficientes las temperaturas ambiente. Como alternativa, la hidrólisis se puede realizar en un disolvente no polar tal como CH_2Cl_2 o THF en presencia de Triton B. Se pueden usar temperaturas de -78°C al punto de ebullición del disolvente pero es preferente -10°C . Otras condiciones para hidrólisis de ésteres se enumeran en la referencia 41 y tanto esta referencia como muchas de las condiciones para hidrólisis de ésteres son bien conocidas por los químicos con una experiencia media en la materia.

Procedimientos alternativos para las etapas B y C:

Cloroaluminato de Imidazolio:

Los inventores han descubierto que el líquido iónico cloroaluminato de 1-alkil-3-alkylimidazolio es generalmente útil para promover la acilación de tipo Friedel-Crafts de indoles y azaindoles. El líquido iónico se genera al mezclar cloruro de 1-alkil-3-alkylimidazolio con cloruro de aluminio a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Es preferente una relación molar de 1:2 o 1:3 de cloruro de 1-alkil-3-alkylimidazolio a cloruro de aluminio. Un cloroaluminato de imidazolio particularmente útil para la acilación de aza-indol con clorooxoacetato de metilo o de etilo es el 1-etil-3-metilcloroaluminato de imidazolio. La reacción se realiza por lo general a temperatura ambiente y el de éster azaindolgloxilo se puede aislar. Más convenientemente, los inventores han descubierto que el éster de glixilo se puede hidrolizar *in situ* a temperatura ambiente con un tiempo de reacción prolongado (por lo general durante una noche) para dar los compuestos intermedios 4a-4e) correspondientes de ácido de glixilo para la formación de amidas (**Esquema 2**).

Esquema 2



Un procedimiento experimental representativo es tal como sigue a continuación: cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (2 equiv.; adquirido en TCI; pesado en una corriente de nitrógeno) se agitó en un matraz de fondo redondo secado en horno a t.a. en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió cloruro de aluminio (6 equiv.; polvo anhidro envasado en atmósfera de argón en ampollas adquiridas en Aldrich preferentemente; pesado en una corriente de nitrógeno). La mezcla se agitó vigorosamente para formar un líquido, a la que se añadió a continuación azaindol (1 equiv.) y se agitó hasta que apareció una mezcla homogénea. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota clorooxoacetato de etilo o de metilo (2 equiv.) y después se agitó a t.a. durante 16 h. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua en exceso. Los precipitados se filtraron, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el ácido azaindolgloxílico. Para algunos ejemplos, se pueden necesitar 3 equivalentes de cloruro y clorooxoacetato de 1-metil-3-metilimidazolio. Una referencia más comprensible con ejemplos adicionales está contenida en: Yeung, Kap-Sun; Farkas, Michelle E.; Qiu, Zhilei; Yang, Zhong. Friedel-Crafts acylation of indoles in acidic imidazolium chloroaluminate ionic liquid at room temperature. Tetrahedron Letters (2002), 43 (33), 5793-5795.

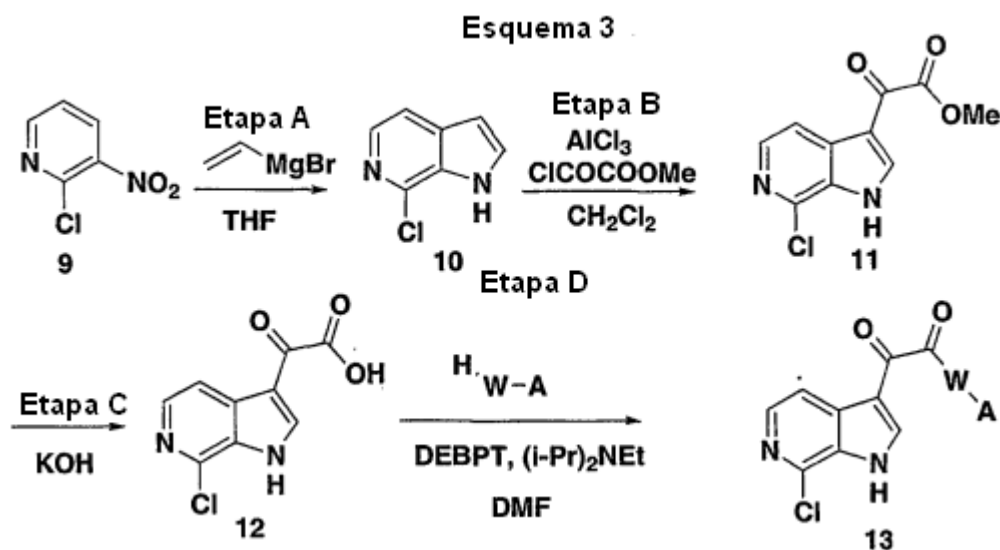
Referencias relacionadas: (1) Welton, T. Chem Rev. 1999; 99, 2071; (2) Surette, J. K. D.; Green, L.; Singer, R. D. Chem. Commun. 1996, 2753; (3) Saleh, R. Y. documento WO 0015594.

Etapa D. Se describió anteriormente.

Se debería indicar que en muchos casos, se representan reacciones solamente para una posición de un compuesto intermedio, tal como la posición R^5 , por ejemplo. Se debe observar que dichas reacciones se podrían usar en otras posiciones, tales como $\text{R}^2\text{-R}^4$, de los diversos compuestos intermedios. Las condiciones y procedimientos de reacción que se proporcionan en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables a compuestos con otra sustitución y otras transformaciones en la presente solicitud. Los Esquemas 1 y 2 describen esquemas de reacción generales para tomar Q apropiadamente sustituidos (indoles y azaindoles) y convertirlos en compuestos de Fórmula

I. Mientras que estos esquemas son muy generales, otras permutaciones tales como llevar un precursor o precursores a sustituyentes R^2 a R^5 a través del esquema de reacción y a continuación convertirlos en un compuesto de Fórmula I en la última etapa también son procedimientos contemplados de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de dichas estrategias siguen en esquemas posteriores.

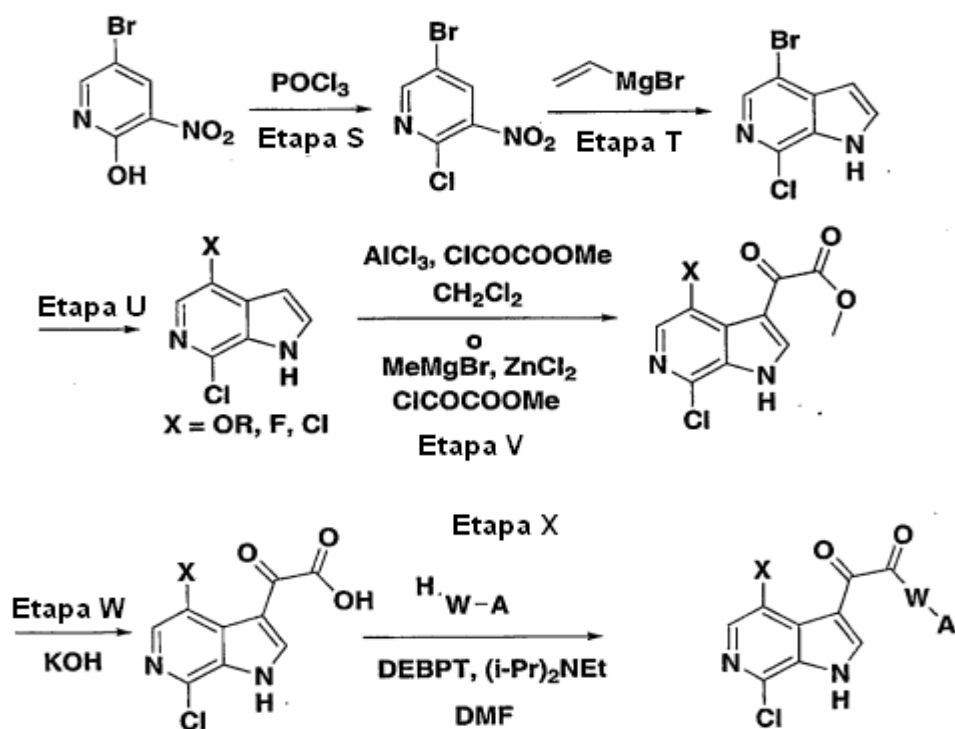
- 5 Las reacciones de formación de enlaces amida que se representan en la etapa D de los esquemas 1a-1e se podrían realizar usando las condiciones especializadas que se prescriben en el presente documento o como alternativa mediante la aplicación de las condiciones o reactivos de acoplamiento para formación de enlaces amida que se describen en Wallace, referencia 95. Algunos ejemplos no limitantes específicos se proporcionan en la presente solicitud.
- 10 Procedimientos adicionales para sintetizar, modificar y unir grupos están contenidos en las referencias 93-95 y 103 o se describen a continuación.



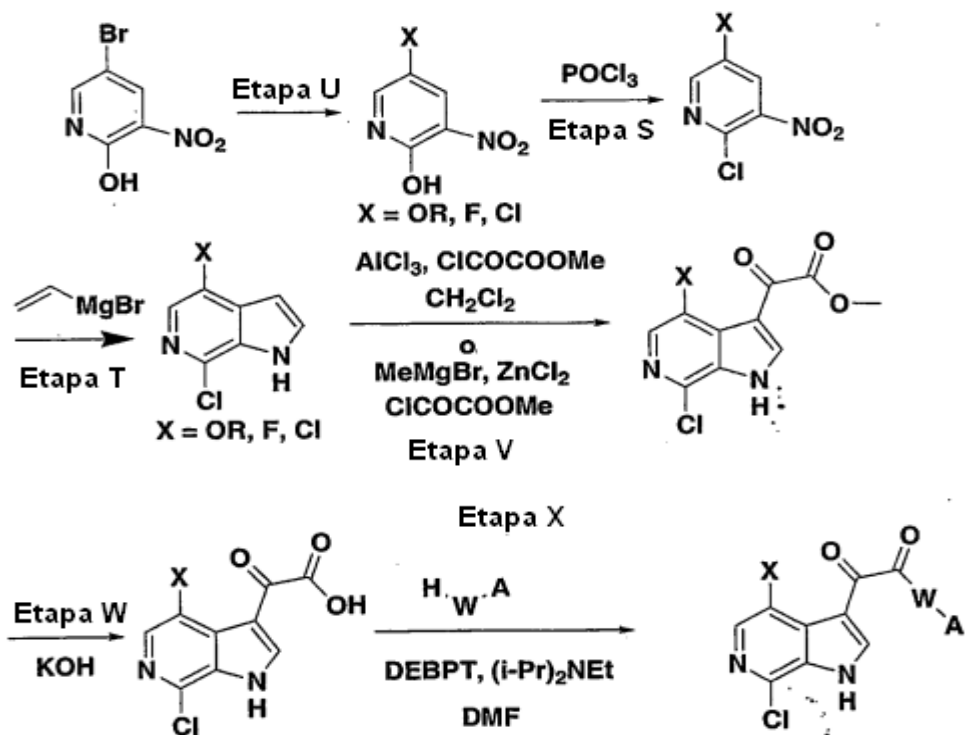
El esquema 3 proporciona ejemplos más específicos de la transformación que se ha descrito anteriormente en el Esquema A. Los compuestos intermedios 9-13 se preparan con las metodologías tal como se ha descrito para los compuestos intermedios 1c-5c en el Esquema Ic. El Esquema 4 es otra realización de las transformaciones que se describen en los Esquemas 1a-1e y 3. La conversión del en el cloruro (Etapa S, Esquema 4) se puede conseguir de acuerdo con los procedimientos que se describen en Reimann, E.; Wichmann, P.; Hoefner, G.; Sci. Pharm. 1996, 64 (3), 637-646; y Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Smith, T.P.; Steel, P.J.; J. Heterocycl. Chem. 1995, 32 (3), 979-984. La Etapa T del Esquema 4 se puede realizar tal como se ha descrito para la Etapa A del Esquema 1. El bromo intermedio se puede convertir a continuación en compuestos intermedios de alcoxi, cloro, o fluoro tal como se muestra en la Etapa U del Esquema 4. Cuando la etapa U es la conversión del bromuro en derivados de alcoxi, la conversión se puede realizar haciendo reaccionar el bromuro con un exceso de, por ejemplo, metóxido sódico o metóxido potásico en metanol con sales cuprosas, tales como bromuro de cobre I, yoduro de cobre I, y cianuro de cobre I. La reacción se puede realizar a temperaturas entre ambiente y 175 °C pero lo más probablemente será de aproximadamente 115 °C o 100 °C. La reacción se puede realizar en un recipiente de presión o tubo cerrado herméticamente para evitar escapes de compuestos volátiles tales como metanol. Como alternativa, la reacción se puede realizar en un disolvente tal como tolueno o xileno y permitir que el metanol escape parcialmente del recipiente de reacción por calentamiento y continuación consiguiendo reflujo mediante la adición de un condensador. Las condiciones precedentes en una escala de laboratorio habitual usan 3 equivalentes de metóxido sódico en metanol, CuBr como el catalizador de la reacción (de 0,2 a 3 equivalentes siendo lo preferente 1 equivalente o menos), y una temperatura de reacción de 115 °C. La reacción se realiza en un tubo cerrado herméticamente envase de reacción cerrado herméticamente. La reacción de desplazamiento catalizada con cobre de haluros de arilo con metóxido se describe con detalle en H.L. Aalten y col. 1989, Tetrahedron 45 (17) páginas 5565 a 5578 y estas condiciones que se describen en el presente documento también se usaron en la presente solicitud con azaindoles. La conversión del bromuro en derivados de alcoxi también se puede realizar de acuerdo con procedimientos que se describen en Palucki, M.; Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; J. Am. Chem. Soc. 1997, 119 (14), 3395-3396; Yamato, T.; Komine, M.; Nagano, Y.; Org. Prep. Proc. Int. 1997, 29 (3), 300-303; Rychnovsky, S.D.; Hwang, K.; J. Org. Chem. 1994, 59 (18), 5414-5418. La conversión del bromuro en el derivado de fluoro (Etapa U, Esquema 4) se puede conseguir de acuerdo con Antipin, I.S.; Vigalok, A.I.; Konovalov, A.I.; Zh. Org. Khim. 1991, 27 (7), 1577-1577; y Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H.; Synlett. 1992, 4, 345-346. La conversión del bromuro en el derivado de cloro (Etapa U, Esquema 5) se puede conseguir de acuerdo con procedimientos que se describen en Gilbert, E.J.; Van Vranken, D.L.; J. Am. Chem. Soc. 1996, 118 (23), 5500-5501; Mongin, F.; Mongin, O.; Trecourt, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1996, 37 (37), 6695-6698; y O'Connor, K.J.; Burrows, C.J.; J. Org. Chem. 1991, 56 (3), 1344-1346. Las Etapas V, W, y X del Esquema 4 se realizan de acuerdo con los

procedimientos que se han descrito anteriormente para las Etapas B, C, y D del Esquema 1a-1e, respectivamente. Las etapas del Esquema 4 se pueden realizar en un orden diferente tal como se muestra en el Esquema 5 y en el Esquema 6.

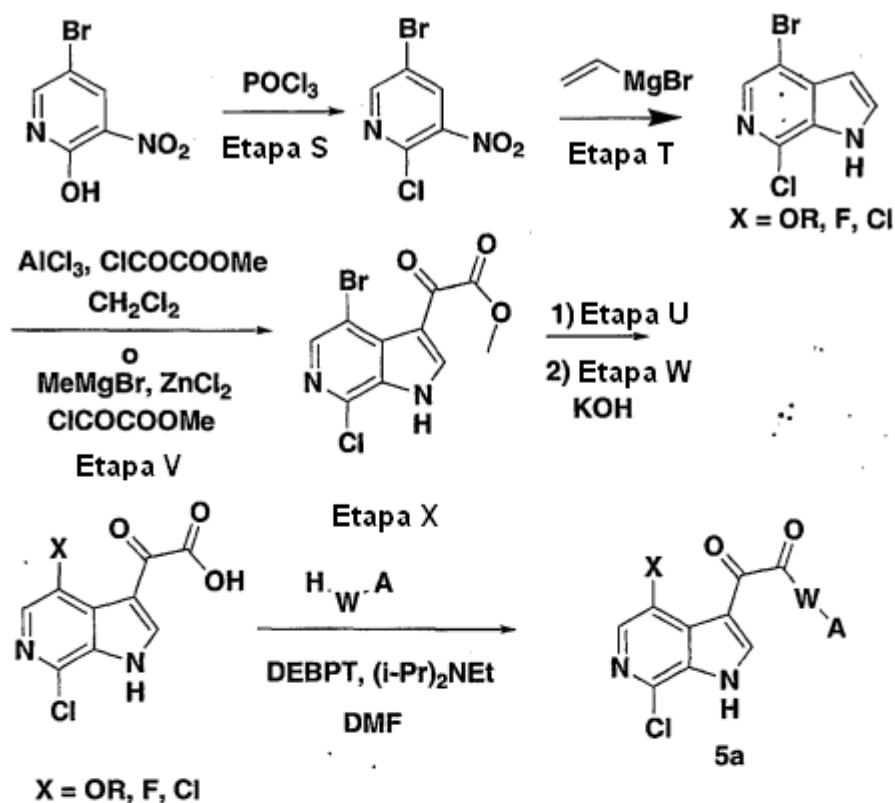
Esquema 4



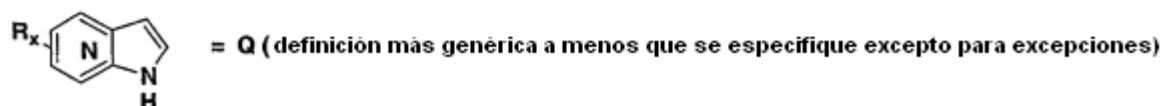
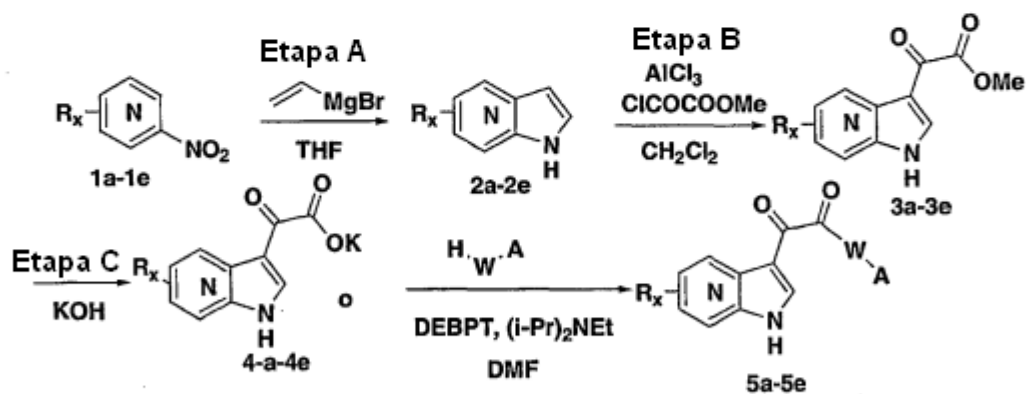
Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7



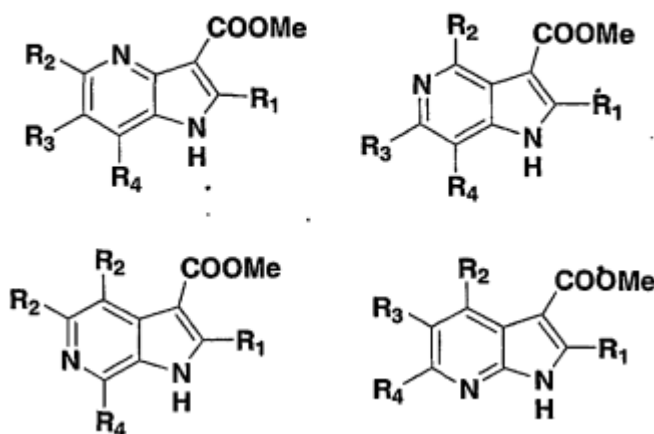
R_6 es ninguno

R_2 no se representa (por el interés de la conveniencia) pero se considera hidrógeno. Otros grupos R_2 funcionarían de forma similar en estas transformaciones dentro de los límites de reactividad de un químico experto en la materia.

R_7 es Hidrógeno

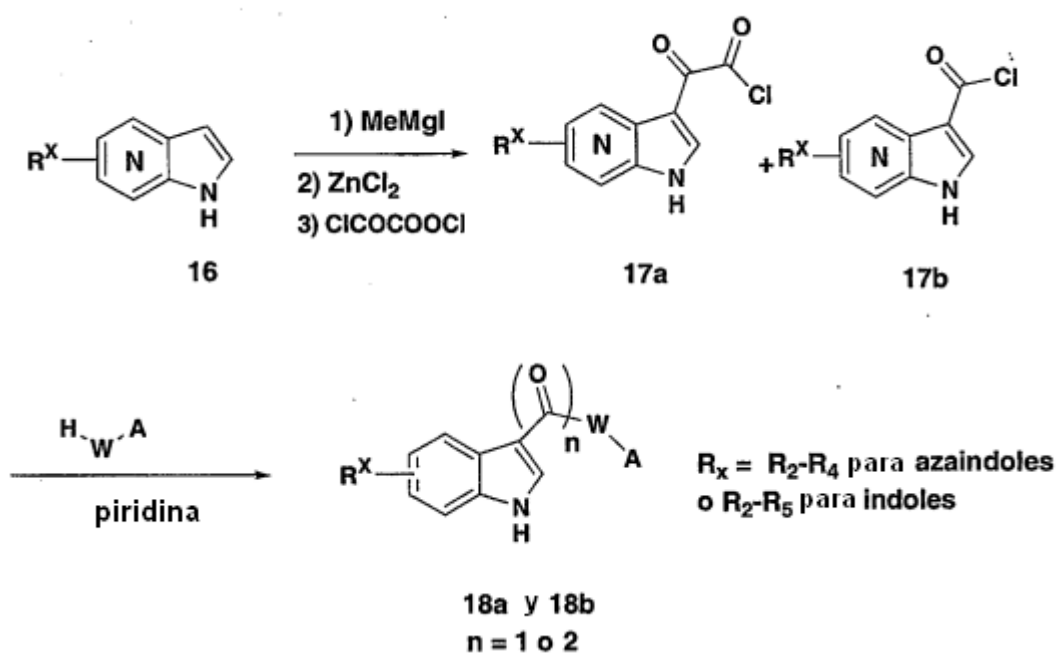
El Esquema 7 representa un procedimiento abreviado para representar las reacciones en los Esquemas 1a-1e y Q genérico. Se entiende, para los fines del Esquema 7 y para los Esquemas adicionales, que 1b se usa para sintetizar 2b-5b, 1c proporciona 2c-5c y 1d proporciona 2d-5d, etc. Los sustituyentes R_x representan los azaindoles R_2 - R_4 y los indoles R_2 - R_5 . En fórmulas en los siguientes esquemas, uno de los sustituyentes se puede representar, pero se entiende que cada fórmula puede representar los azaindoles o indol genéricos apropiados para mantener la solicitud sucinta.

Esquema 8

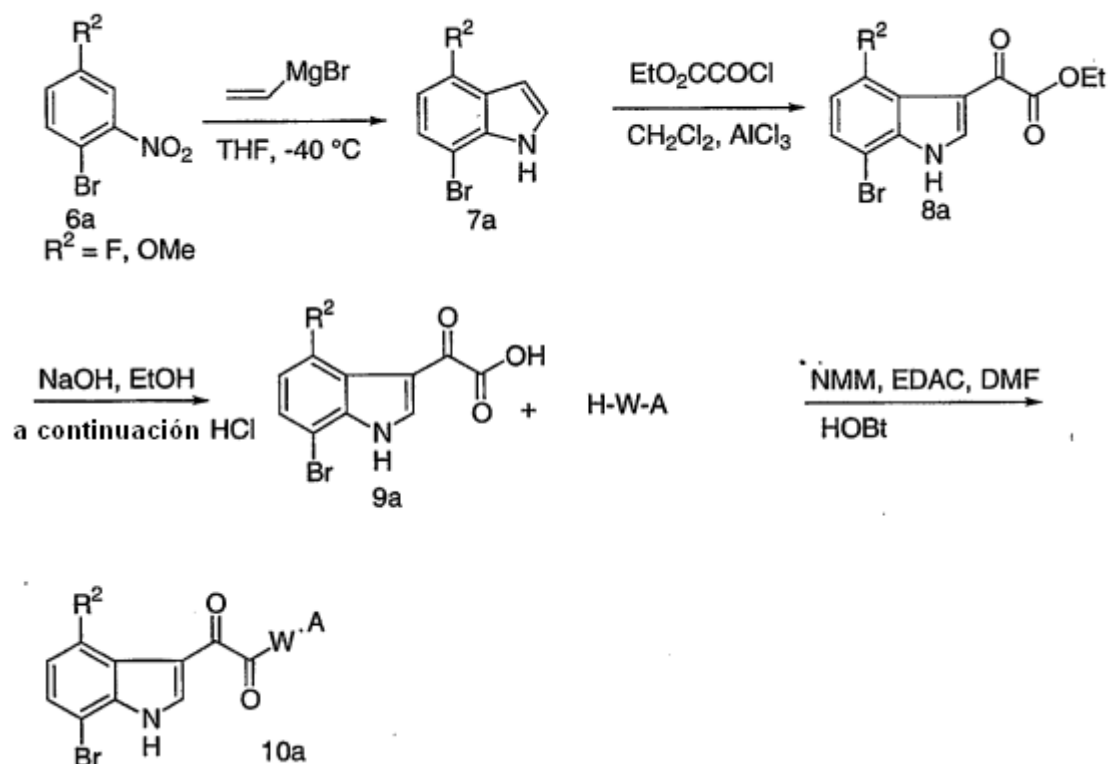


Un procedimiento alternativo para realizar la secuencia resumida en las etapas B-D (que se muestran en el Esquema 9) implica el tratamiento de un azaindol, tal como 16, obtenido con procedimientos que se describen en la bibliografía o a partir de fuentes comerciales, con MeMgI y ZnCl₂, seguido de la adición de ClCOCOCl (cloruro de oxalilo) en THF o Et₂O para proporcionar una mezcla de un cloruro de azaindol glioxilo, 17a, y un cloruro de azaindol acilo, 17b. La mezcla resultante de cloruro de azaindol glioxilo y cloruro de azaindol acilo se acopla a continuación con H-W-A en condiciones básicas para proporcionar los productos de la etapa D en forma de una mezcla de compuestos, 18a y 18b, en la que uno o dos grupos carbonilos unen al azaindol y al grupo W. La separación a través de procedimientos cromatográficos que son bien conocidos en la técnica proporciona los compuestos 18a y 18b puros. Esta secuencia se resume en el Esquema 9, que sigue a continuación.

Esquema 9



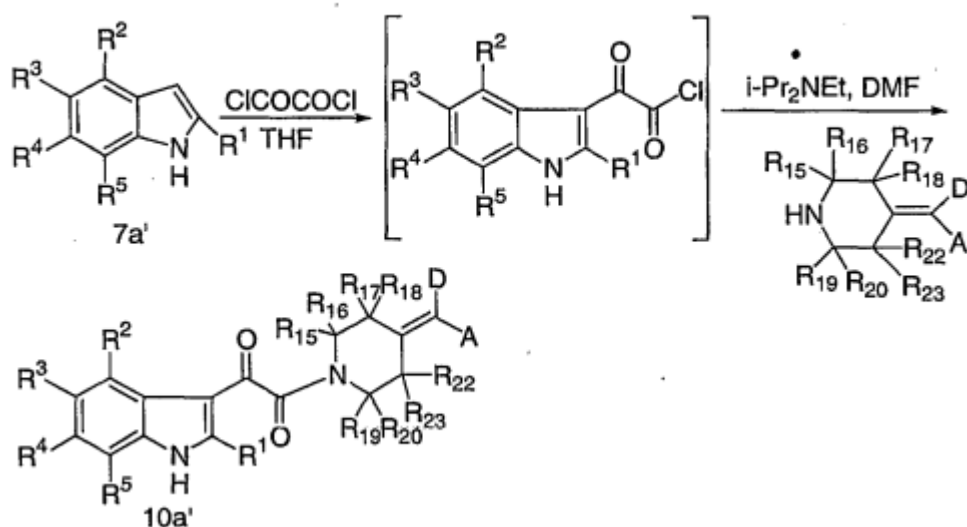
Esquema 10



El Esquema 10 muestra la preparación de un indol intermediario 7a, acilación de 7a con cloruro de etil oxalilo para proporcionar el compuesto intermediario 8a, seguido de hidrólisis de éster para proporcionar el compuesto intermediario 9a, y formación de amida para proporcionar el compuesto intermediario 10a.

- 5 Como alternativa, la acilación de un compuesto intermediario de indol, tal como 7a', se podría realizar directamente con cloruro de oxalilo seguido de acoplamiento mediado con base con H-W-A para proporcionar un compuesto intermediario de Fórmula 10a' tal como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



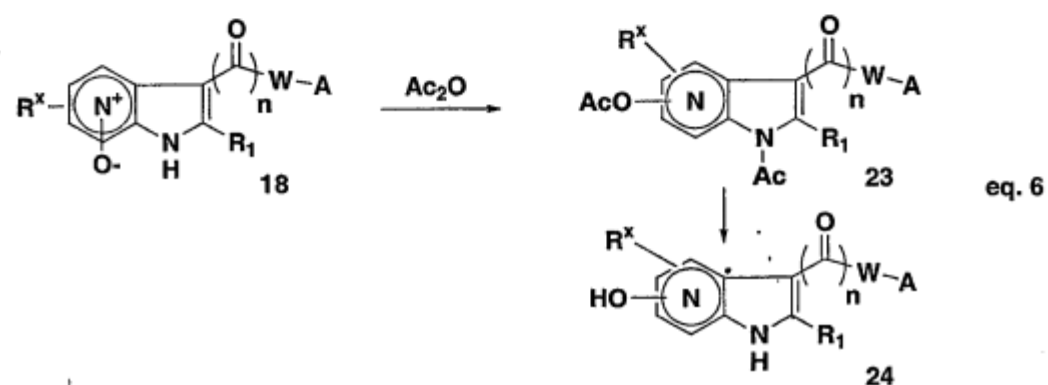
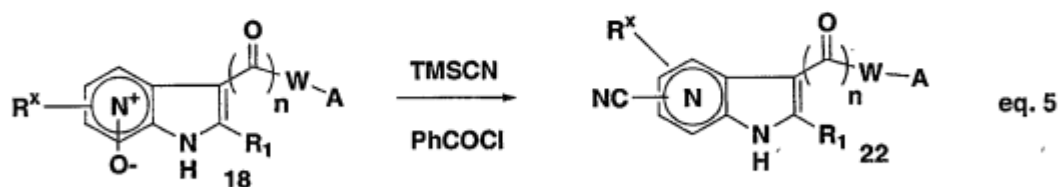
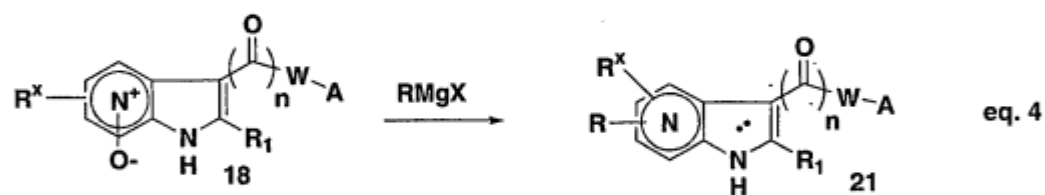
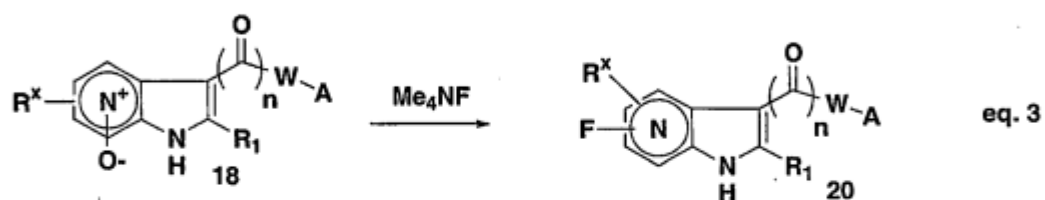
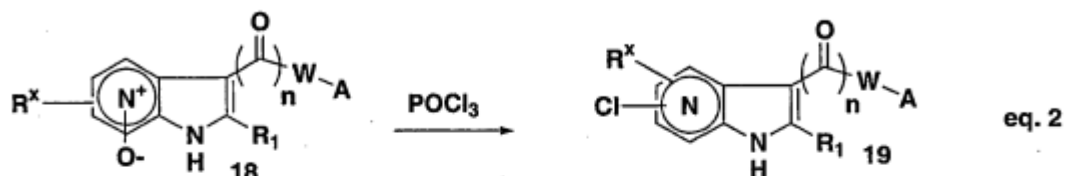
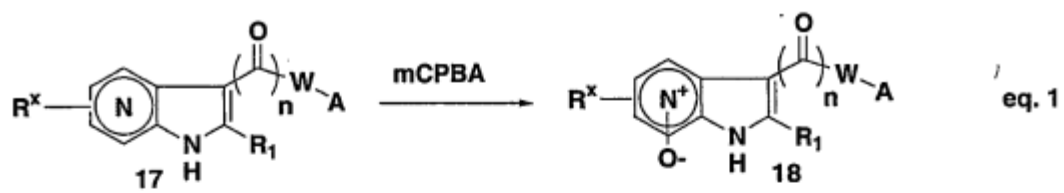
- 10 Otros procedimientos para la introducción de un grupo aldehído para formar compuestos intermediarios de fórmula 11 incluyen reacciones de carbonilación catalizadas con metales de transición de bromo, sulfonatos (ilo) de trifluorometano, o indoles de estannanos (ilo). Como alternativa, los aldehídos se pueden introducir haciendo reaccionar aniones de indolilo o reactivos de Grignard de indolilo con formaldehído a continuación oxidar con MnO_2 o

TPAP/NMO u otros oxidantes adecuados para proporcionar el compuesto intermedio 11.

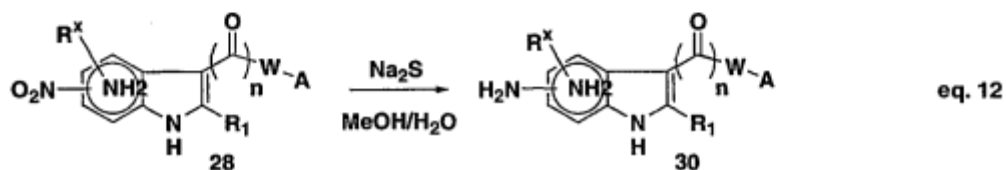
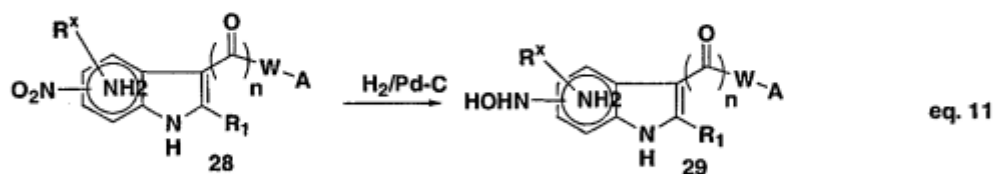
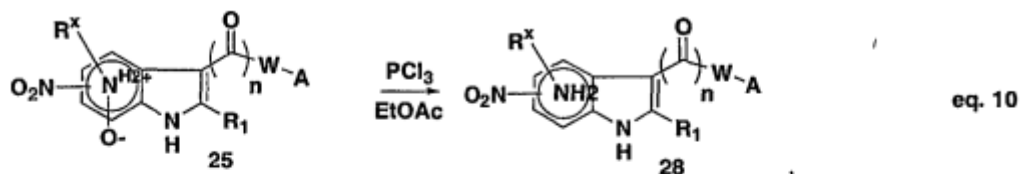
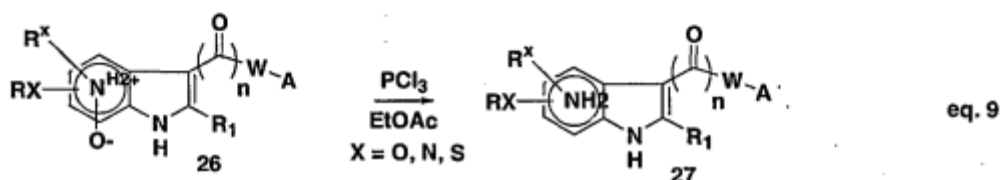
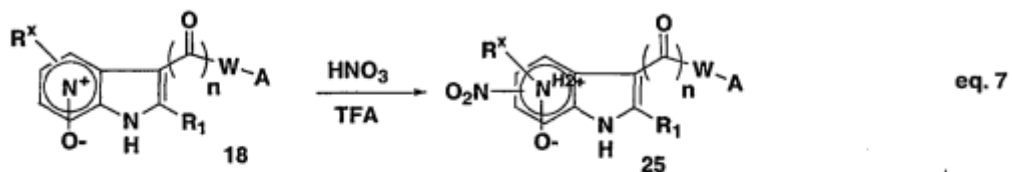
Algunos ejemplos específicos de procedimientos generales para preparar azaindoles o indoles funcionalizados o para interconvertir funcionalmente en aza indoles o indoles que serán útiles para preparar los compuestos de la presente invención se muestran en las siguientes secciones con fines ilustrativos. Se debería entender que esta intención abarca 4, 5, 6, y 7 azaindoles sustituidos y también indoles a los que se puede aplicar la metodología que se muestra a continuación para todas las series anteriores a la vez que otros que se muestran a continuación serán específicos para uno o más. Un experto habitual en la materia puede hacer esta distinción cuando no se describe específicamente. Se pretende que muchos procedimientos sean aplicables a todas las series, particularmente instalaciones o interconversiones de grupos funcionales. Por ejemplo, una estrategia general para proporcionar funcionalidad tradicional de la presente invención es colocar o instalar un haluro tal como un haluro tal como bromo, cloro, o yodo, aldehído, ciano, o un grupo carboxi en el azaindol y a continuación convertir esa funcionalidad en los compuestos deseados. En particular, la conversión de grupos heteroarilo, arilo, y amidas sustituidos sobre el anillo son de interés en particular.

En los esquemas 7A, 8 y 9 se muestran rutas generales para funcionalizar anillos de azaindol. Tal como se representa en el Esquema 7A, el azaindol, 17, se puede oxidar al derivado N-óxido correspondiente, 18, usando mCPBA (Ácido meta-Cloroperbenzoico) en acetona o DMF (eq. 1, Harada y col., Ref. 29 y Antonini y col., Ref. 34). El N-óxido, 18, se puede convertir en varios derivados de azaindol sustituidos mediante el uso de reactivos bien documentados tales como oxicloruro de fósforo (POCl_3) (eq. 2, Schneller y col., Ref. 30), fluoruro de tetrametilamonio (Me_4NF) (eq. 3), reactivos de Grignard RMgX (R = alquilo o arilo, X = Cl, Br o I) (eq. 4, Shiotani y col., Ref. 31), cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (eq. 5, Minakata y col., Ref. 32) o Ac_2O (eq. 6, Klemm y col., Ref. 33). En dichas condiciones, un grupo cloro (en 19), flúor (en 20), nitrilo (en 22), alquilo (en 21), aromático (en 21) o hidroxilo (en 24) se pueden introducir en el anillo de piridina. La nitración de N-óxidos de azaindol da como resultado la introducción de un grupo nitro al anillo de azaindol, tal como se muestra en el Esquema 8 (eq. 7, Antonini y col., Ref. 34). El grupo nitro se puede desplazar posteriormente mediante diversos agentes nucleófilos, tales como OR, NR^1R^2 o SR, de una forma química bien establecida (eq. 8, Regnouf De Vains y col., Ref. 35 (a), Miura y col., Ref. 35 (b), Profft y col., Ref. 35 (c)). Los N-óxidos resultantes, 26, se reducen fácilmente al azaindol correspondiente, 27, usando tricloruro de fósforo (PCl_3) (eq. 9, Antonini y col., Ref. 34 y Nesi y col., Ref. 36). De forma análoga, el N-óxido sustituido con nitro, 25, se puede reducir al azaindol, 28, usando tricloruro de fósforo (eq. 10). El grupo nitro del compuesto 28 se puede reducir a hidroxilamina (NHOH), tal como en 29, (eq. 11, Walser y col., Ref. 37 (a) y Barker y col., Ref. 37 (b)) o un grupo amino (NH_2), tal como en 30, (eq. 12, Nesi y col., Ref. 36 y Ayyangar y col., Ref. 38) mediante una selección cuidadosa de condiciones de reducción diferentes.

Esquema 7A

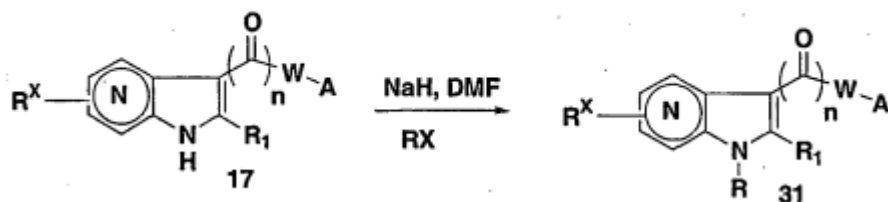


Esquema 8



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

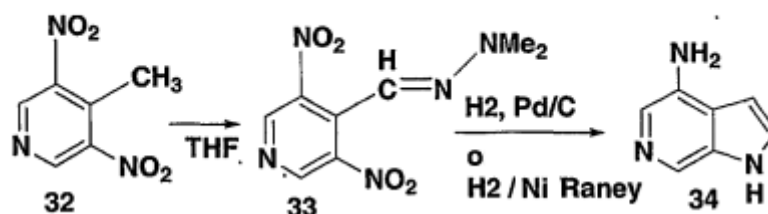
Esquema 9



En las rutas generales para sustituir el anillo de azaíndol que se ha descrito anteriormente, cada procedimiento se puede aplicar repetidamente y son permisibles combinaciones de estos procedimientos para proporcionar azaíndoles

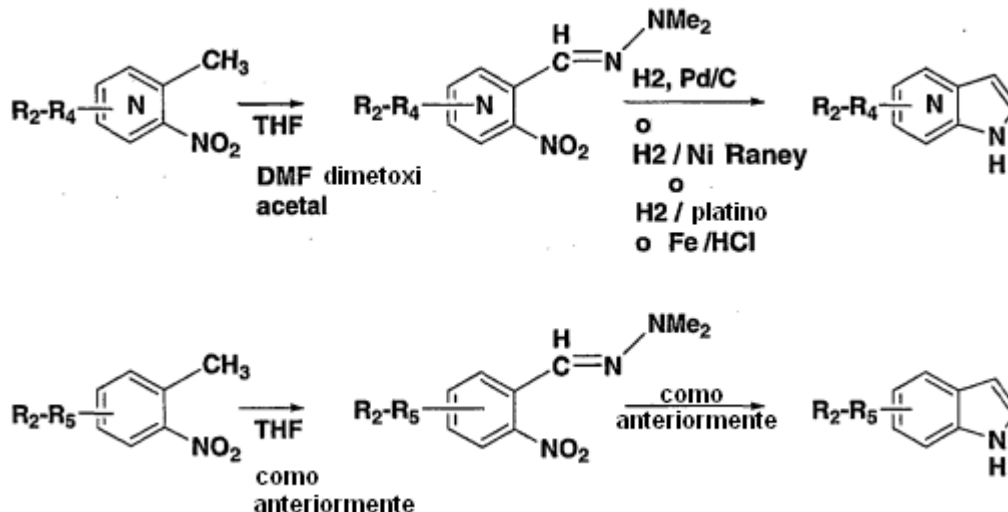
que incorporan múltiples sustituyentes. La aplicación de dichos procedimientos proporciona compuestos adicionales de Fórmula I.

Esquema 10A



La síntesis de 4-aminoazaindoles, que son precursores útiles para azaindoles sustituidos en la posición 4, 5, y/o 7 se ha mostrado en el Esquema 10A mencionado anteriormente.

La síntesis de 3,5-dinitro-4-metilpiridina, 32, se describe en las dos referencias siguientes en Achremowicz y col.: Achremowicz, Lucjan. Pr. Nauk. hist. Chem. Org. Fiz. Politech. Wrocław. 1982, 23, 3-128; Achremowicz, Lucjan. Synthesis 1975, 10, 653-4. En la primera etapa del Esquema 10A, la reacción con dimetilformamida dimetil acetal en un disolvente inerte o puro en condiciones para formar precursores de Batcho-Leimgruber proporciona el precursor de ciclación, 33, tal como se muestra. Aunque se anticipa que la etapa se trata tal como se muestra, la piridina se puede oxidar al N-óxido antes de la reacción usando un perácido tal como MCPBA o un oxidante más potente tal como los ácidos meta-trifluorometílico o meta nitro peroxi benzoico. En la segunda etapa del Esquema 10A, la reducción del grupo nitro usando por ejemplo hidrogenación sobre catalizador de Pd/C en un disolvente tal como MeOH, EtOH, o EtOAc proporciona el producto ciclado, 34. Como alternativa la reducción se puede realizar usando dicloruro de estaño y HCl, hidrogenación sobre níquel Raney u otros catalizadores, o mediante el uso de otros procedimientos para nitro reducción tal como se describe en cualquier parte en la presente solicitud. Un procedimiento general para preparar indoles y azaindoles de la invención usa la secuencia de reacción de LeimGruber Batcho tal como se muestra en el esquema que sigue a continuación:

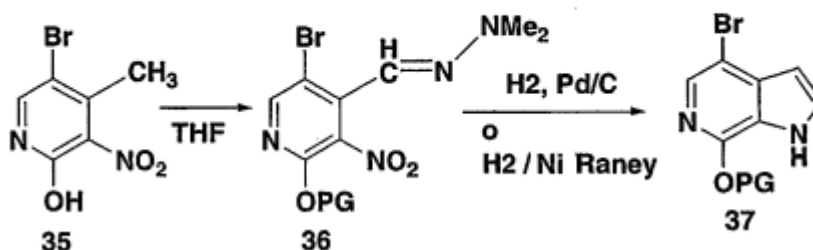


El amino indol, 34, ahora se puede convertir en compuestos de Fórmula I a través de, por ejemplo, diazotización del grupo amino, y capacitación conversión de la sal de diazonio al grupo fluoruro, cloruro o alcoxi. Véase el análisis de dichas conversiones en las descripciones para los Esquemas 17 y 18. La conversión del resto amino en la funcionalidad deseada podría seguir a continuación de la instalación del resto de oxacetopiperazina con la metodología convencional que se ha descrito anteriormente. La sustitución a la posición 5 o 7 del azaindolo puede surgir a partir de la formación del N-óxido en la posición 6 y conversión posterior en el cloro mediante condiciones tales como POCl₃ en cloroformo, anhídrido acético seguido de POCl₃ en DMF, o como alternativa TsCl en DMF. Referencias de bibliografía para éstas y otras condiciones se proporcionan en algunos de los Esquemas posteriores en la presente solicitud. La síntesis de 4-bromo-7-hidroxi o hidroxi-4-azaindolo protegido se describe a continuación ya que es un precursor útil para 6-aza indoles sustituidos en la posición 4 y/o 7.

La síntesis de 5-bromo-2-hidroxi-4-metil-3-nitro piridina, 35, se puede realizar tal como se describe en la siguiente referencia: Betageri, R.; Beaulieu, P.L.; Llinas-Brunet, M; Ferland, J.M.; Cardozo, M.; Moss, N.; Patel, U.; Proudfoot, J.R. Solicitud Internacional PCT WO 9931066, 1999. El compuesto intermedio 36 se prepara a partir del 35 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la Etapa 1 del Esquema 10A. PG es un grupo protector de

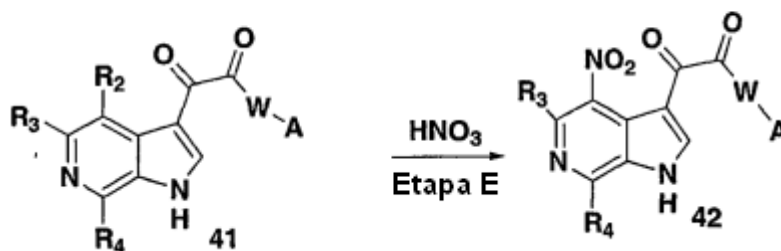
hidroxi opcional tal como trialilsililo, metilo, bencilo o similares. El compuesto intermedio 37 se prepara a continuación a partir del 36 mediante la reducción selectiva del grupo nitro en presencia de bromuro y posterior ciclación tal como se ha descrito en la segunda etapa del Esquema 10A. También se puede usar $\text{Fe}(\text{OH})_2$ en DMF con cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio para la reducción del grupo nitro. A continuación el bromuro se puede convertir en alquilo usando las condiciones usadas en la etapa U del esquema 4. Los compuestos se convierten a continuación en compuestos de Fórmula I tal como se mencionó anteriormente. El grupo protector en la posición C-7 se puede retirar con TMSI, hidrogenación o en el caso de alilo, en condiciones convencionales de desprotección de paladio para generar el compuesto hidroxi C-7 libre que también se puede representar como su tautómero de piridona. Tal como sea descrito anteriormente, POBr_3 o POCl_3 se pueden usar para convertir el compuesto intermedio de hidroxi en el compuesto intermedio de C-7 bromo o cloro respectivamente.

Esquema 11

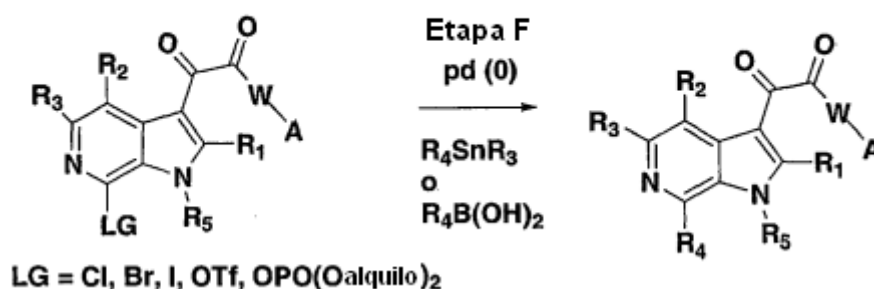


La Etapa E del Esquema 14 representa la nitración de un azaindol, 41, ($\text{R}_2 = \text{H}$). Numerosas condiciones para la nitración del azaindol pueden ser eficaces y se han descrito en la bibliografía. Se podría usar N_2O_5 en nitrometano seguido de bisulfito sódico acuoso de acuerdo con el procedimiento de Bakke, J. M.; Ranes, E.; Synthesis 1997, 3, 281-283. También se podría usar ácido nítrico en acético tal como se describe en Kimura, H.; Yotsuya, S.; Yuki, S.; Sugi, H.; Shigehara, I.; Haga, T.; Chem. Pharm. Bull. 1995, 43 (10), 1696-1700. Se puede usar ácido sulfúrico seguido de ácido tal como en Ruefenacht, K.; Kristinsson, H.; Mattern, G.; Helv Chim Acta 1976, 59, 1593. Coombes, R. G.; Russell, L. W.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1974, 1751 describe el uso de un sistema de reactivos a base de Titanio para nitración. Otras condiciones para la nitración del azaindol se pueden encontrar en las siguientes referencias: Lever, O.W.J.; Werblood, H. M.; Russell, R. K.; Synth. Comm. 1993, 23 (9), 1315-1320; Wozniak, M.; Van Der Plas, H. C.; J. Heterocicl Chem. 1978, 5, 31.

Esquema 14



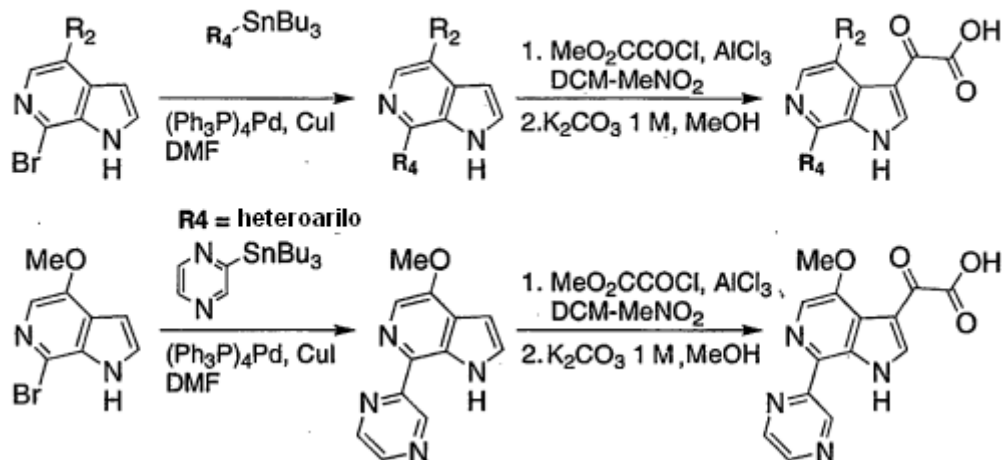
Esquema 15



Etapa F

Tal como se ha mostrado anteriormente en el Esquema 15, Etapa F, azaindoles sustituidos que contienen un cloruro, bromuro, yoduro, triflato, o fosfonato experimentan reacciones de acoplamiento con un boronato (reacciones de tipo Suzuki) o un estannano (acoplamiento de tipo Stille) para proporcionar indoles o azaindoles sustituidos. Este tipo de acoplamiento tal como se ha mencionado anteriormente, se puede usar para funcionalizar haluros, triflatos o fosfonatos de vinilo para añadir grupos D o A o precursores. Estannanos y boronatos se preparan a través de procedimientos convencionales de bibliografía o tal como se describe en la sección experimental de la presente solicitud. Los indoles, azaindoles, o alquenos sustituidos pueden experimentar acoplamiento mediado por metales para proporcionar compuestos de Fórmula I en la que R_4 es arilo, heteroarilo, o heteroalíclico por ejemplo. Permite a los compuestos intermedios de indoles o azaindol, (halógenos, triflatos, fosfonatos) pueden experimentar acoplamiento de tipo Stille con heteroarilestannanos tal como se muestra en el Esquema 15 o con los reactivos de vinilo correspondientes tal como se ha descrito en Esquemas anteriores. Las condiciones para esta reacción son bien conocidas en la técnica y las siguientes son tres referencias de ejemplo a) Farina, V.; Roth, G.P. Recent advances in the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53. b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W.J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) 1997, 50, 1-652. y c) Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524. Otras referencias para condiciones generales de acoplamiento también están en la referencia de Richard C. Larock Comprehensive Organic Transformations 2ª Ed. 1999, John Wiley e Hijos Nueva York. May explica todas estas referencias proporcionan numerosas condiciones a disposición de los expertos en la materia además de los ejemplos específicos que se proporcionan en el Esquema 15 y en las realizaciones específicas. Se puede observar bien que un indol estannano también se podría acoplar a un heterocíclico o a un haluro de arilo o triflato para formar compuestos de Fórmula I. El acoplamiento de Suzuki (Norio Miyaura y Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457.) entre un compuesto intermedio de triflato, bromo, o cloro azaindol y un boronato adecuado también se podría usar y algunos ejemplos específicos están contenidos en la presente solicitud. También son factibles acoplamientos catalizados con paladio de estannanos y boronatos entre compuestos intermedios de halo azaindol o indol o haluros de vinilo o triflatos de vinilo o sustrato de vinilo similar y sea usado ampliamente para la presente invención. Los procedimientos preferentes para el acoplamiento de un cloro o bromo azaindol o haluro de vinilo y un estannano usan dioxano, estequiométrico o un exceso del reactivo de estaño (hasta 5 equivalentes), de 0,1 a 1 equiv. de tetraquis trifenil fosfina Paladio (0) en dioxano calentado durante 5 a 15 h de 110 a 120°. Se podrían usar otros disolventes tales como DMF, THF, tolueno, o benceno. Otro procedimiento útil para el acoplamiento de un halo indol o azaindol con un tributil heteroarilo adecuado u otro estannano usa normalmente un ligero exceso (1,1 equivalentes) pero hasta varios equivalentes del estannano, 0,1 equivalentes de CuI, 0,1 equivalentes de tetraquis trifenil fosfina paladio (0) todos los cuales se disuelven habitualmente en DMF seca (aproximadamente 5 mmol de haluro por 25 ml de DMF, pero su concentración se puede reducir para reacciones lentas o aumentar si la solubilidad es un problema). La reacción se calienta habitualmente a una temperatura elevada de aproximadamente 90 °C y la reacción se realiza habitualmente en un envase de reacción cerrado herméticamente o en un tubo cerrado herméticamente. Cuando la reacción se completa, normalmente se permite que enfríe, se filtra a través de cartuchos SCX de ácido metanosulfónico con MeOH para retirar óxido de trifenil fosfina oxide, y a continuación se purifica mediante procedimientos convencionales de cristalización o de cromatografía. Ejemplos de la utilidad de estas condiciones se muestran en el Esquema Z que sigue a continuación.

ESQUEMA Z



Como alternativa, el acoplamiento de tipo Stille entre un estannano (~1,1 eqs) y un haluro de vinilo, heteroarilo, o arilo puede evolucionar mejor usando (de 0,05 a 0,1 equiv.) de $bvPd_2(dba)_3$ como catalizador y tri-2-furilfosfina (-0,25 equiv.) como el ligando añadido. La reacción se calienta normalmente en THF o dioxano a una temperatura entre 70 y 90 °C. Los procedimientos preferentes para acoplamiento de Suzuki de un cloro azaindol y un boronato

usan DMF agua a 1:1 como disolvente, 2 equivalentes de carbonato potásico como base estequiométrica o un exceso del reactivo de boro (hasta 5 equivalentes), de 0,1 a 1 equiv. de tetraquis trifenil fosfina Paladio (0) calentado de 5 a 15 h de 110 ha 120 °C. En ocasiones se usa menos agua. Otra condición útil para acoplamiento de un heteroarilo o ácido aril borónico a una cantidad estequiométrica de haluro o triflato de vinilo o usa DME como disolvente (~,33 mmol) de haluro por 3 ml DME), -4 eq de carbonato sódico 2 M, y 0,05 eq de Pd2dba3 calentado en un tubo cerrado herméticamente o envase cerrado herméticamente a 90 °C durante ~16 h. Los tiempos de reacción varían con el sustrato. Otro procedimiento útil para acoplamiento implicar el uso de un arilo, heteroarilo, o bromuro o cloruro de vinil cinc acoplado con un haluro de vinilo, arilo, o heteroarilo usando tetraquis trifenil fosfina paladio (0) calentado en THF. Procedimientos detallados a modo de ejemplo para preparar los reactivos de cinc a partir de haluros a través de intercambio de bromuro de litio y la continuación transmetalación y condiciones de reacción están contenidos en la sección experimental. Si las condiciones convencionales fracasan, se pueden usar catalizadores y condiciones especializados. Los análisis sobre detalles, condiciones, y alternativas para realizar los acoplamientos mediados con metales descritos anteriormente también se pueden encontrar en el libro "Organometallics in Organic Synthesis; A Manual; 2002, 2ª Ed. M. Schlosser editor, John Wiley e Hijos, West Sussex, Inglaterra, ISBN 0 471 984167.

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

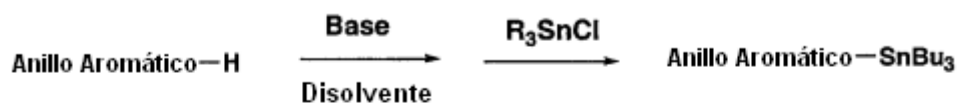
Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122 (17), 4020-4028; Varma, R. S.; Naicker, K. P. Tetrahedron Lett. 1999, 40 (3), 439-442; Wallow, T. I.; Novak, B. M. J. Org. Chem. 1994, 59 (17), 5034-7; Buchwald, S.; Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Palucki, M.; Kamikawa, K.; Chieffi, A.; Sadighi,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

Como alternativa, el boronato o estannano se pueden formar en el azaindol a través de procedimientos conocidos en la técnica y el acoplamiento realizado de la forma inversa con halógenos o triflatos a base de arilo o heteroarilo.

Agentes conocidos del boronato o estannano se podrían adquirir a partir de fuentes comerciales o preparar siguiendo los documentos que se desvelan. Ejemplos adicionales para la preparación de reactivos de estaño o reactivos de boronato están contenidos en la sección experimental, y en las referencias 93-95 y 106.

Se podrían preparar nuevos agentes de estannano a partir de una de las siguientes rutas.

Esquema Estaño-01

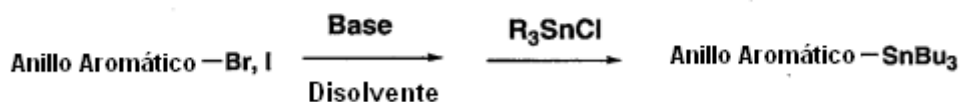


Base = LDA, TMP-Li, n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

Esquema Estaño-02

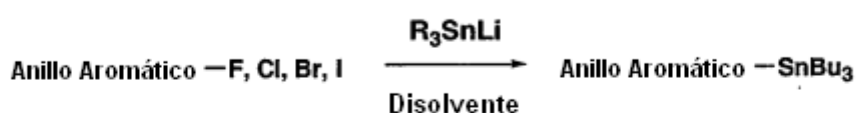


Base = n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

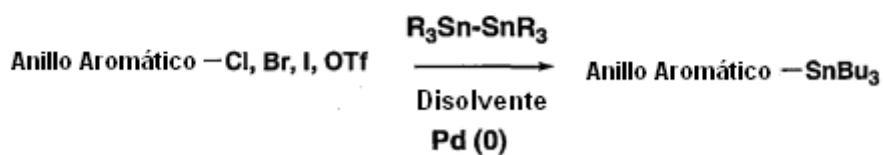
Esquema Estaño-03



Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

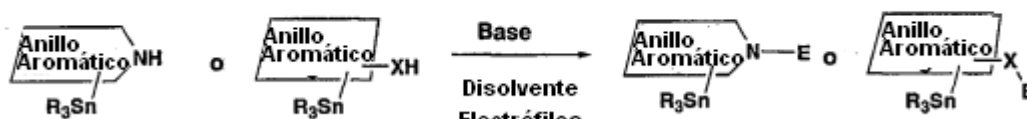
Esquema Estaño-04



Disolvente = Dioxano, Tolueno.

R = Me, Bu

Esquema Estañó-05



E = Electr6filo = R'-haluro R'COCl, R'OCOCi, R'R''NCOCi, RSO₂Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR''

Disolvente = CH₂Cl₂, THF, 6ter, DMF

R = Me, Bu

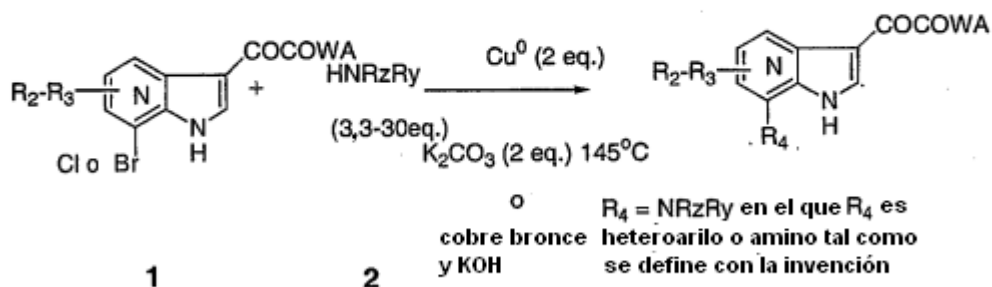
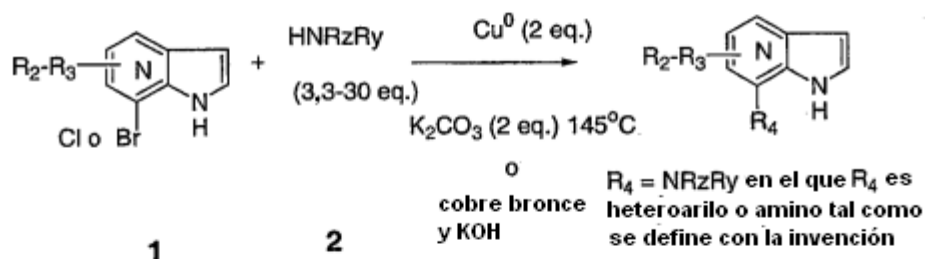
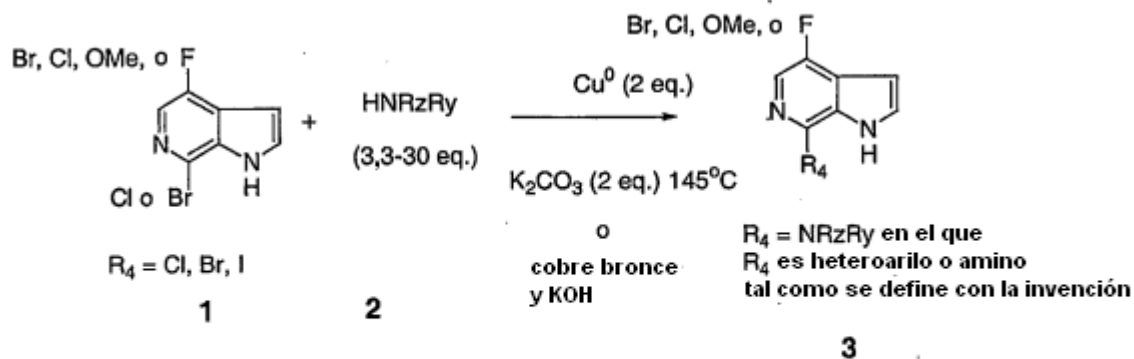
Base = NaH, BuLi, LDA, K₂CO₃, Et₃N, DBU, DMAP, NaHMDS

Los reactivos de boro se preparan tal como se describe en la referencia 71. La reacci6n de reactivos de litio o de Grignard con boratos de trialquilo genera boronatos. Como alternativa, acoplamientos catalizados con Paladio de reactivos de alcoxi diboro o alquil diboro con haluros de arilo o heteroarilo pueden proporcionar reactivos de boro para uso en acoplamientos de tipo Suzuki. Algunas condiciones a modo de ejemplo para acoplamiento de un haluro con (MeO)BB(OMe)₂ usan PdCl₂ (dppf), KOAc, DMSO, a 80 °C hasta que la reacci6n es completa seguido a continuaci6n de an6lisis por TLC o HPLC.

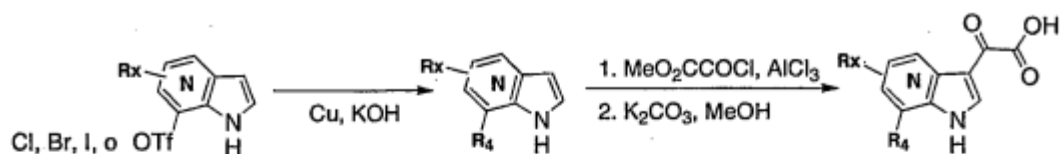
Se proporcionan ejemplos relacionados en la siguiente secci6n experimental.

Se conocen procedimientos para adici6n directa de reactivos organomet6licos de arilo o heteroarilo a heterociclos que contienen alfa cloro nitr6geno o los heterociclos que contienen N-6xidos de nitr6geno y se pueden aplicar a los azaindoles. Algunos ejemplos son Shiotani y col. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34 (3), 901-907; Fourmigue y col. J. Org. Chem. 1991, 56 (16), 4858-4864.

ESQUEMA 12

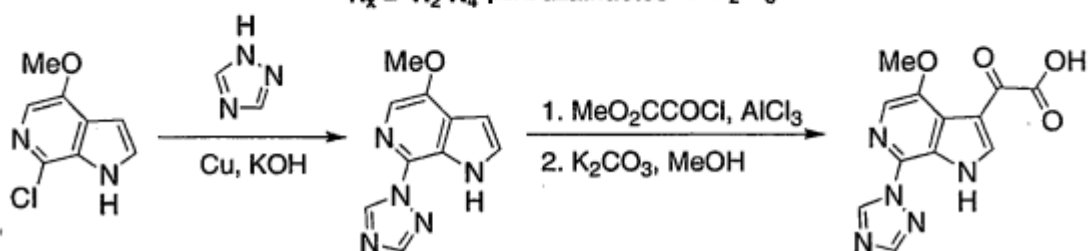


ESQUEMA 13



$(\text{R}_4\text{H}$ es un heteroarilo o amina
 con H-H libre)

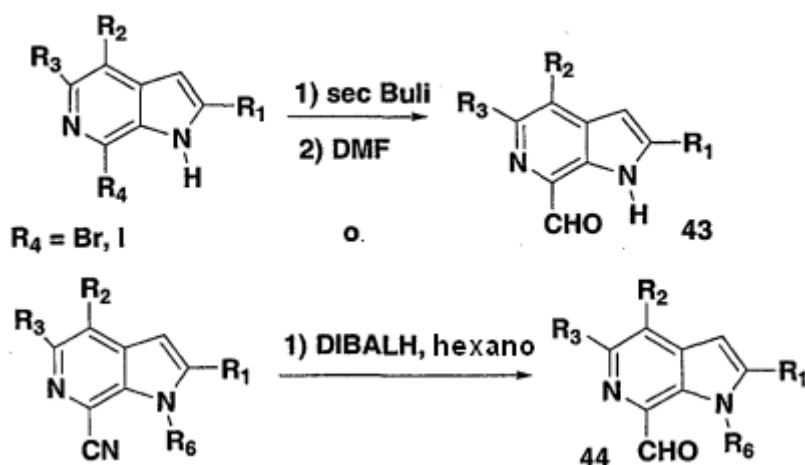
$\text{R}_x = \text{R}_2\text{-R}_4$ para azaindoles o $\text{R}_2\text{-R}_5$ para indoles



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

Como alternativa, la instalación de aminas o heteroarilos unidos a N se puede realizar por calentamiento de 1 a 40 equivalentes de la amina apropiada y un equivalente del cloruro, bromuro o yoduro de aza indol apropiado con cobre bronce (de 0,1 a 10 equivalentes) (preferentemente aproximadamente 2 equivalentes) y de 1 a 10 equivalentes de hidróxido potásico pulverizado finamente (preferentemente aproximadamente 2 equivalentes). Se pueden usar temperaturas de 120 °C a 200 °C siendo generalmente preferente 140-160 °C. Para materiales de partida volátiles, se puede usar un reactor cerrado herméticamente. La reacción se usa lo más habitualmente cuando el halógeno que se está desplazando está en la posición 7 de un 6-aza o 4-azaindol pero el procedimiento puede funcionar en la serie 5-aza o cuando el halógeno está en una posición diferente (posible posición 4-7). Tal como se ha mostrado anteriormente, la reacción se puede usar en azaindoles sin sustituir en la posición 3 o compuestos intermedios que contienen el dicarbonilo o el dicarbonil piperidina alguno intacto.

Esquema 16

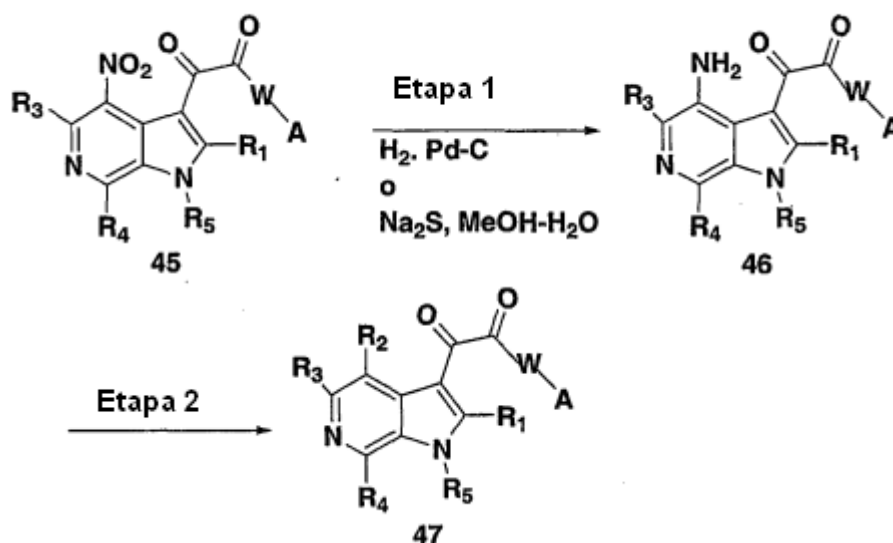


La preparación de un aldehído intermedio clave, 43, usando un procedimiento adaptado a partir del procedimiento de Gilmore y col. Synlett 1992, 79-80, se muestra en el Esquema 16 mencionada anteriormente. El sustituyente de aldehído se muestra solamente en la posición R_4 por el bien de la claridad, y no se debería considerar como una limitación de la metodología. El compuesto intermedio de bromuro o yoduro se convierte en un aldehído intermedio, 43, por intercambio de metal-halógeno y posterior reacción con dimetilformamida en un disolvente aprótico apropiado. Las bases habituales usadas incluyen, pero no se limitan a, bases de alquilo litio tales como n-butilitio, sec-butilitio o terc-butilitio o un metal tal como litio metálico. Un disolvente aprótico preferente es THF. Por lo general, la transmetalación comienza a -78 °C. Se puede permitir que la reacción se caliente para permitir que la transmetalación evolucionen hasta la finalización dependiendo de la reactividad del compuesto intermedio de bromuro. A continuación la reacción se vuelve a enfriar a -78 °C y se permite que reaccionen con dimetilformamida, (permitir que la reacción se caliente puede ser necesario para permitir la reacción completa) para proporcionar un aldehído que se elabora la compuestos de Fórmula I. Otros procedimientos para introducción de un grupo aldehído para formar compuestos intermedios de fórmula 43 incluyen reacciones de carbonilación catalizadas con metales de transición de adecuados bromo, trifluorometano sulfonilo, o estannil azaindoles. Como alternativa, los aldehídos se puede introducir haciendo reaccionar aniones indolilo o reactivos de Grignard de indolilo con formaldehído y a continuación oxidando con MnO_2 o TPAP/NMO u otros oxidantes adecuados para proporcionar el compuesto intermedio 43.

La metodología que se describe en T. Fukuda y col. Tetrahedron 1999, 55, 9151 y M. Iwao y col. Heterocycles 1992, 34 (5), 1031 proporciona procedimientos para preparar indoles con sustituyentes en la posición 7. Las referencias de Fukuda proporcionan procedimientos para funcionalizar la posición C-7 de indoles protegiendo el nitrógeno del indol con grupos 2,2-diethyl propanoilo y la continuación desprotonando la posición 7 con sec-Buli en TMEDA para dar anión. Este anión se puede inactivar con DMF, formaldehído, o dióxido de carbono para dar el aldehído, alcohol bencílico, o ácido carboxílico respectivamente y el grupo protector se puede retirar con t-butoxido acuoso. Se pueden conseguir transformaciones similares mediante la conversión de indoles en indolina, litiación en C-7 y a continuación

reoxidación al indol tal como se describe en la referencia de Iwao mencionada anteriormente. El nivel de oxidación de cualquiera de estos productos se puede ajustar con procedimientos bien conocidos en la técnica ya que la interconversión de grupos alcohol, aldehído, y ácido ha sido bien estudiada. Además, es bien conocido que un grupo ciano se puede convertir fácilmente en un aldehído. Un agente reductor tal como DIBALH en hexano tal como se usa en Weyerstahl, P.; Schlicht, V.; Liebigs Ann/Recl. 1997, 1, 175-177 o como alternativa catecolalano en THF tal como se usa en Cha, J. S.; Chang, S. W.; Kwon, O. O.; Kim, J. M.; Synlett. 1996, 2, 165-166 conseguirá fácilmente esta conversión para proporcionar compuestos intermedios tales como 44 (Esquema 16). Procedimientos para sintetizar los nitrilos se muestran posteriormente en la presente solicitud. Además, también es bien conocido que un grupo alcohol, aldehído, o ácido protegido podría estar presente en el azaindol de partida y convertir a través de las etapas de síntesis en un compuesto de Fórmula I en una forma protegida hasta que se conviertan en el sustituyentes deseado a R₁ a R₄. Por ejemplo, un alcohol bencílico se puede proteger como un bencil éter o silil éter u otro grupo protector de alcohol; un aldehído se puede convertir en un acetal, y un ácido se puede proteger como un éster u orto éster hasta que se desee la desprotección y se puede realizar con procedimientos de la bibliografía.

Esquema 17



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

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

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

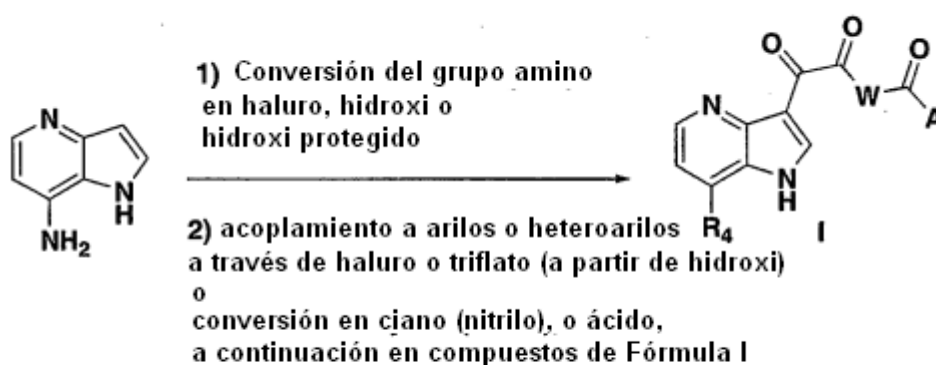
El grupo amino de un azaindol, tal como 46, se puede convertir en fluoro a través del procedimiento de Sanchez usando HPF₆, NaNO₂, y agua con el procedimiento descrito en Sanchez, J. P.; Gogliotti, R. D.; J. Heterocycl. Chem. 1993, 30 (4), 855-859. Otros procedimientos útiles para la conversión del grupo amino en fluoro se describen en Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1993, 34 (18), 2937-2940 y Sanchez, J. P.; Rogowski, J.W.; J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 215.

El grupo amino del azaindol, 46, también se puede convertir en un cloruro a través de diazotización y desplazamiento de cloruro tal como se describe en Ciurla, H.; Puszek, A.; Khim Geterotsikl Soedin 1996, 10, 1366-

1371 o los procedimientos en Raveglia, L.F.; Giardina, G.A.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34 (2), 557-559 o los procedimientos en Matsumoto, J. I.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Mishimura, Y.; Egawa, H.; Mishimura, H.; J. Med. Chem. 1984, 27 (3), 292; o tal como en Lee, T.C.; Salemnick, G.; J. Org. Chem. 1975, 24, 3608.

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

Esquema 18



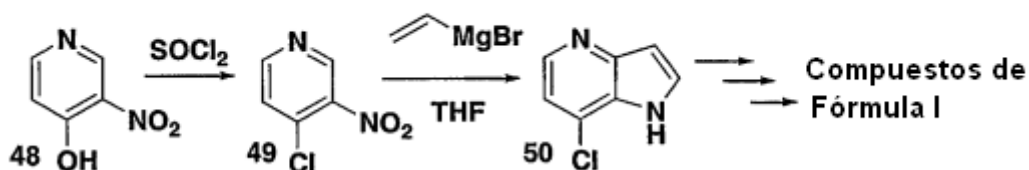
3) Instalación de ácido oxopiperazin acético tal como se ha descrito.

Las Etapas 2 y 3 se pueden invertir cuando sea apropiado

- 10 La preparación de 4-amino 4-azaindol y 7-metil-4-azaindol la describen Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. Heterocycl. Chem. 1992, 29 (2), 359-67. El grupo amino del 4-amino 4-azaindol se puede convertir en halógenos, hidroxilo, hidroxilo protegido, triflato, tal como se ha descrito anteriormente en los Esquemas 17-18 para los compuestos de 4-amino con otros procedimientos conocidos en la técnica. La protección del nitrógeno del indol del 7-metil-4-azaindol a través de acetilación u otra estrategia seguido de oxidación del grupo 7-metilo con permanganato potásico o ácido crómico proporciona el 7-ácido /4-N-óxido. La reducción del N-óxido, tal como se describe a continuación, proporciona un compuesto intermedio a partir del que se pueden instalar diversos sustituyentes en la posición R_4 .
- 15 Como alternativa, el 4-azaindol precursor que se preparó tal como se describe en Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. Heterocycl. Chem. 1992, 29 (2), 359-67 se podría derivatizar a nitrógeno para proporcionar el 1-(2,2-dietilbutanoil)azaindol que se podría litiar a continuación usando TMEDA /sec BuLi tal como se describe en T. Fukuda y col. Tetrahedron 1999, 55, 9151-9162; seguido de conversión de las especies de litio en el ácido 7-carboxílico o 7-halógeno tal como se ha descrito. La hidrólisis de la N-amida usando terc-butóxido acuoso en THF regenera el NH del indol libre que ahora se prevé convertir en compuestos de Fórmula I. La química usada para funcionalizar la posición 7 también se puede aplicar a las series de 5 y 6 indol.

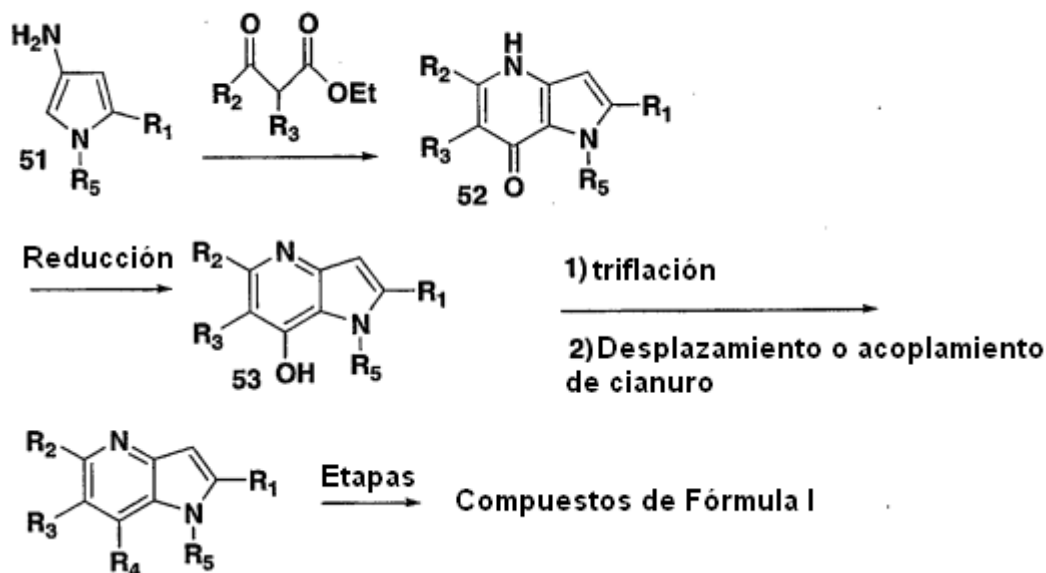
- 25 El Esquema 19 muestra la preparación de un 7-cloro-4-azaindol, 50, que se puede convertir en compuestos de Fórmula I mediante la química que se ha descrito anteriormente, especialmente la metodología de acoplamiento pasada en estaño y boro catalizados con paladio que se ha descrito anteriormente.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

Esquema 19



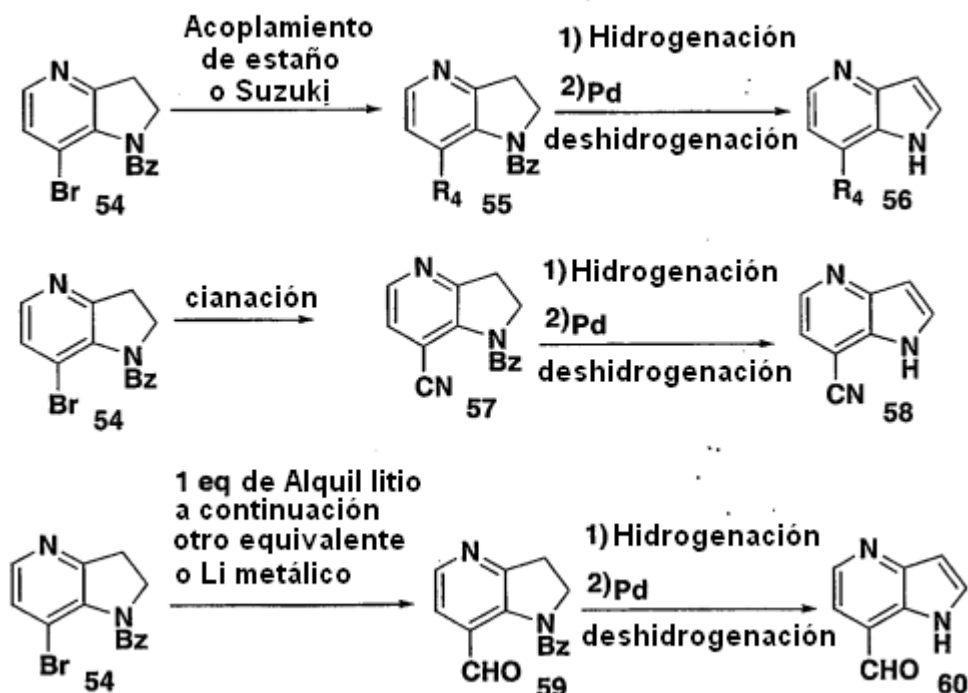
El Esquema 20, a continuación, muestra otra ruta sintética para 4-aza indoles sustituidos. El 3-aminopirrol, 51, se hizo reaccionar para proporcionar la pirrolopiridinona, 52, que a continuación se redujo para dar el hidroxí azaindol, 53. Las pirrolo[2,3-b]piridinas descritas se prepararon de acuerdo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

Esquema 20



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

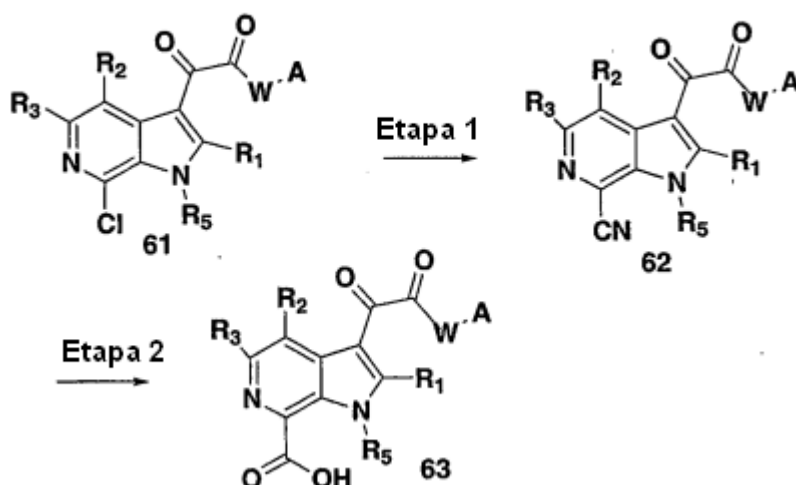
Esquema 21



Como alternativa, los derivados de 5-azaindolo 7-funcionalizados se pueden obtener por funcionalización usando las metodologías de T. Fukuda y col. Tetrahedron 1999, 55, 9151 y M. Iwao y col. Heterocycles 1992, 34 (5), 1031 que se han descrito anteriormente para los 4 o 6 azaindoles. Las posiciones 4 o 6 de los 5 aza indoles se pueden funcionalizar usando el N-óxido de azaindolo.

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

Esquema 22



La preparación de azaindolo oxoacetilo u oxo piperidinas con ácidos carboxílicos se puede realizar a partir de nitrilo, aldehído, o precursor iónicos a través de hidrólisis, oxidación, o atrapando con CO₂ respectivamente. Tal como se muestra en el Esquema 22, Etapa 1, o la etapa a12 del esquema que sigue a continuación, un procedimiento para formar el compuesto intermedio de nitrilo, 62, es por desplazamiento con cianuro de un haluro en el anillo de azaindolo. El reactivo de cianuro usado puede ser cianuro sódico, o más preferentemente cianuro de cobre o de cinc. Las reacciones se pueden realizar en numerosos disolventes que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo DMF se

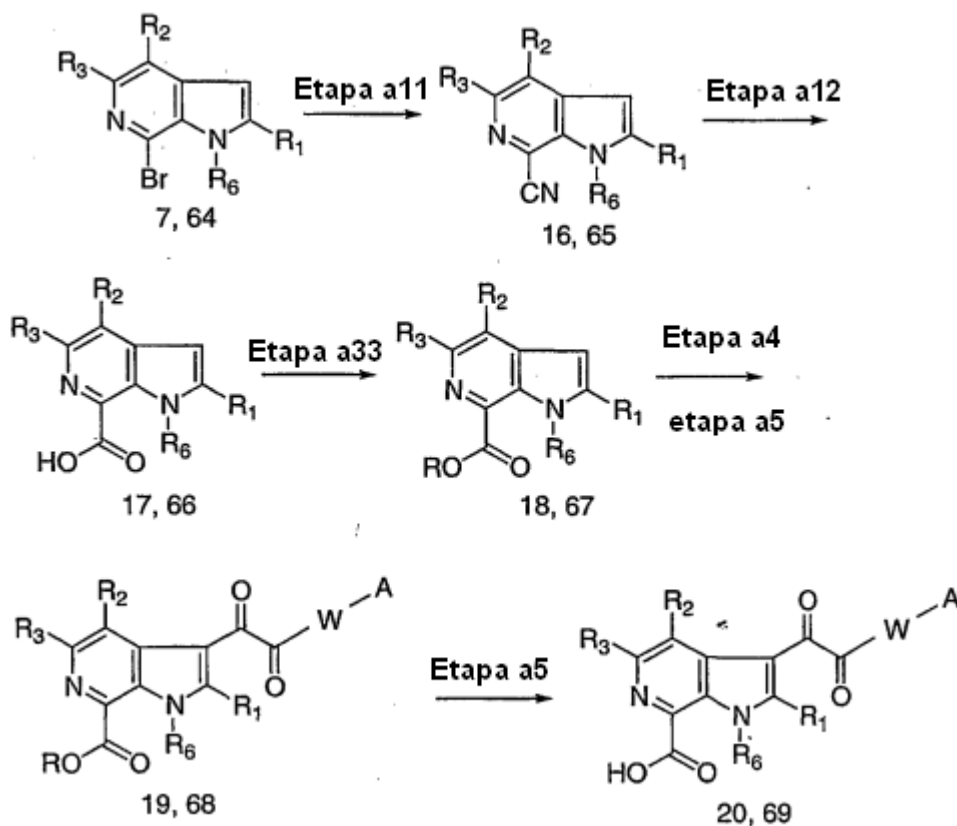
usa en el caso de un cianuro de cobre. Procedimientos adicionales útiles para realizar la etapa 1 del Esquema 24 son Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y.; J. Heterocycl. Chem. 1995, 32 (5), 1517-1519 que describen procedimientos para cianuro de cobre; Yutilov, Y.M.; Svertilova, I.A.; Khim Ceterotsiki Soedin 1994, 8, 1071-1075 que usa cianuro potásico; y Prager, R.H.; Tsopelas, C.; Heisler, T.; Aust. J. Chem. 1991, 44 (2), 277-285 que usa cianuro de cobre en presencia de MeOS(O)₂F. El cloruro o más preferentemente un bromuro en el azaindol se puede desplazar con cianuro sódico en dioxano a través del procedimiento que se describe en Synlett. 1998, 3, 243-244. Como alternativa, se puede usar dibromuro de níquel, Zinc, y trifenil fosfina para activar cloruros aromáticos y de heteroarilo a desplazamiento mediante cianuro potásico en THF u otro disolvente adecuado con los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente Europea, 831083.1998.

La conversión del compuesto intermedio de ciano, 62, en el ácido carboxílico intermedio, 63, se representa en la etapa 2, Esquema 22 o en la etapa a12, Esquema 23. Muchos procedimientos para la conversión de nitrilos en ácidos son bien conocidos en la técnica y se pueden usar. Condiciones adecuadas para la etapa 2 del Esquema 22 o la conversión del compuesto intermedio 65 en el compuesto intermedio 66 que sigue a continuación usa hidróxido potásico, agua, y un alcohol acuoso tal como etanol. Su inicio por lo general, la reacción se debe calentar a temperaturas de reflujo de una a 100 h. Otros procedimientos para hidrólisis incluyen los que se describen en:

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

El compuesto intermedio ácido, 66 (Esquema 23), se puede esterificar a continuación usando condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción del ácido con diazometano en un disolvente inerte tal como éter, dioxano, o THF proporcionaría el éster de metilo. El compuesto intermedio 67 se puede convertir a continuación en el compuesto intermedio 68 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2. El compuesto intermedio 68 se puede hidrolizar a continuación para proporcionar el compuesto intermedio 69.

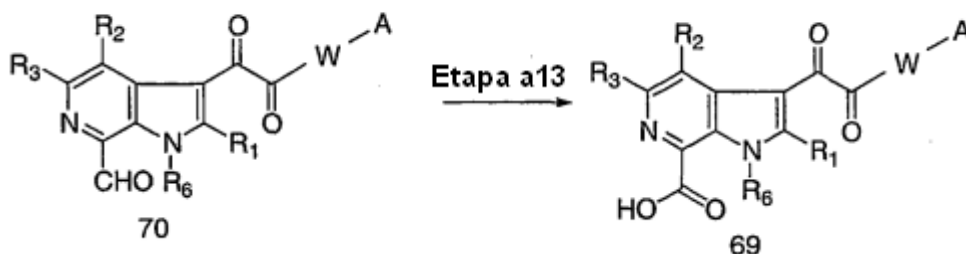
Esquema 23



Tal como se muestra en el Esquema 24, etapa a13, otra preparación de los ácidos indoloxoacetilalqueniilpiperidina 7-carboxílico, 69, se realiza por oxidación del 7-carboxaldehído, 70 correspondiente. Numerosos oxidantes son adecuados para la conversión de aldehído en ácido y muchos de éstos se describen en textos convencionales de química orgánica tales como: Larock, Richard C, Comprehensive organic transformations : a guide to functional group preparations 2ª ed. Nueva York: Wiley-VCH, 1999. Un procedimiento preferente es el uso de nitrato de plata u óxido de plata en un disolvente tal como metanol acuoso o anhidro a una temperatura de -25 °C o tan elevada como

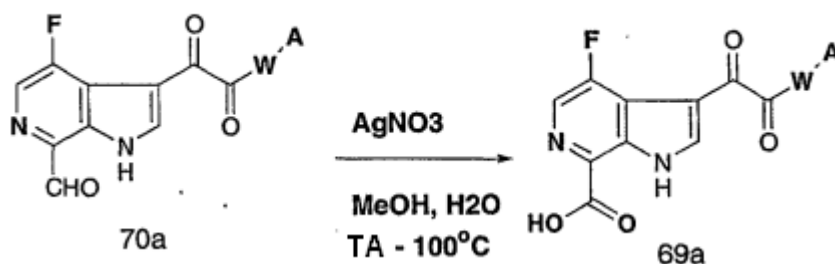
reflujo. La reacción se realiza por lo general de una a 48 h y por lo general se controla por TLC o LC/MS hasta que se ha producido la conversión completa del producto el material de partida. Como alternativa, se podrían usar KMnO_4 o $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$.

Esquema 24



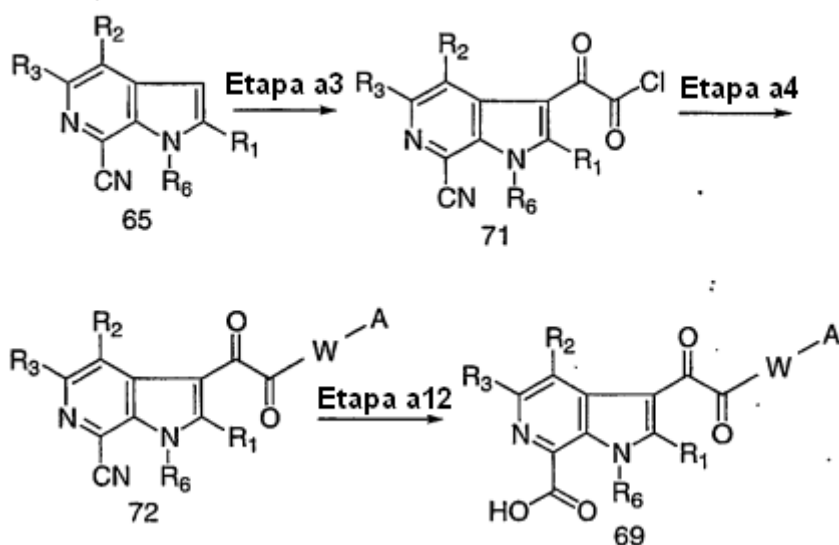
- 5 El Esquema 25 proporciona un ejemplo específico de la oxidación de un aldehído intermedio, 70a, para proporcionar el ácido carboxílico intermedio, 69a.

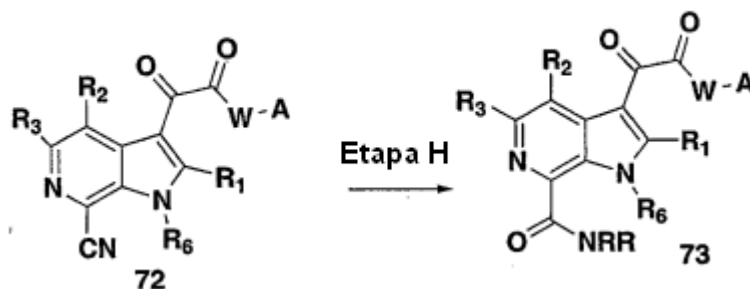
Esquema 25



Como alternativa, el compuesto intermedio 69 se puede preparar mediante el procedimiento de síntesis de nitrilo realizado en un orden alternativo tal como se muestra en el Esquema 26. La etapa de hidrólisis de nitrilo se puede retrasar y el nitrilo se puede mantener a través de la síntesis para proporcionar un nitrilo que se puede hidrolizar para proporcionar el ácido libre, 69, tal como anteriormente.

Esquema 26



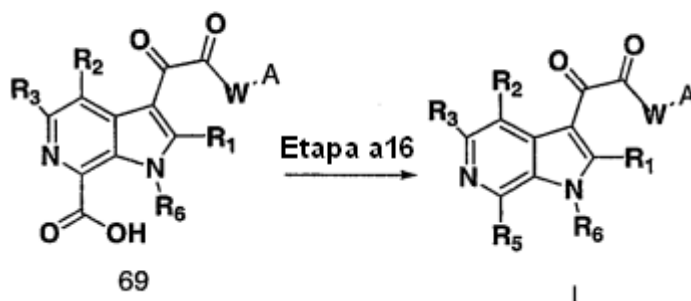
Esquema 27

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

Etapa I Para NH₂

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

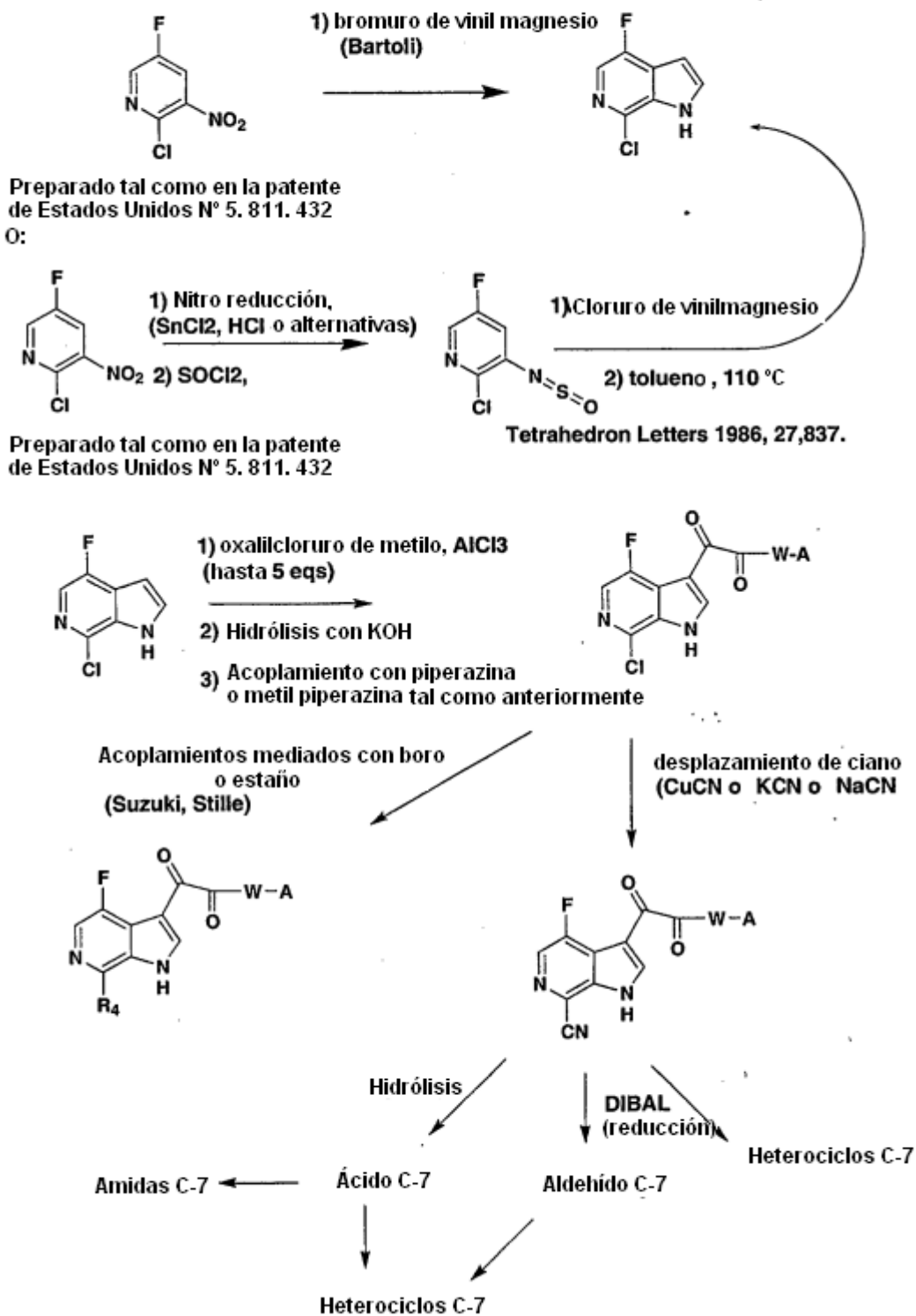
Etapa J

Esquema 28

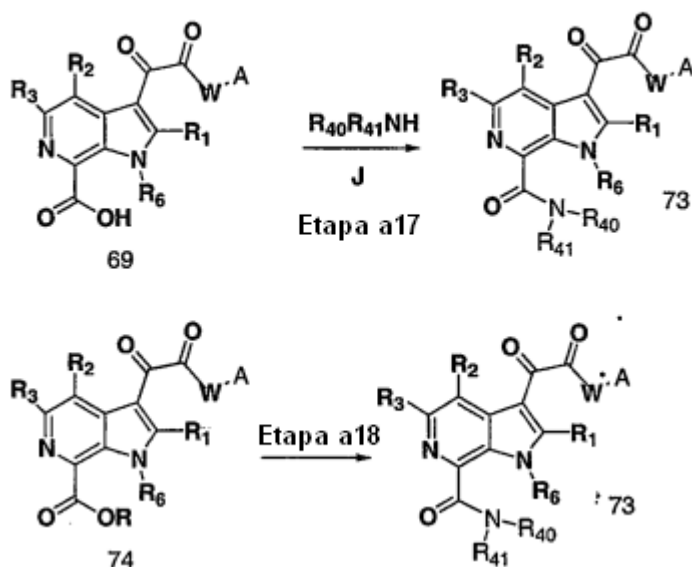
El siguiente esquema (28A) muestra un ejemplo para la preparación de azaindoles 4-fluoro-7 sustituidos a partir de materiales de partida conocidos. Referencias para la síntesis de indol de Bartoli se mencionaron anteriormente. Las condiciones para la transformación de los nitrilos, ácidos, aldehídos,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

Esquema 28A

Cualquiera:



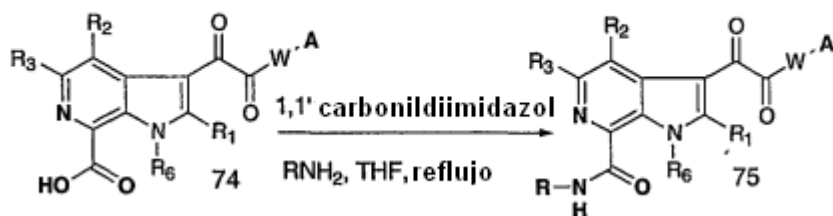
Esquema 29



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

Las condiciones de reacción para la formación de enlaces amida incluyen cualquier reactivo que genere un compuesto intermedio reactivo para la activación de la formación de ácido carboxílico en amida, por ejemplo (pero no limitado a), haluro de acilo, a partir de carbodiimida, sal iminio de acilo, anhídridos simétricos, anhídridos mixtos (incluyen anhídridos fosfónico/fosfínico mixtos), ésteres activos (que incluyen éster de sililo, éster de metilo y tioéster), carbonato de acilo, azida de acilo, sulfonato de acilo y sal N-fosfónica de aciloxi. La reacción de los ácidos indol carboxílicos con aminas para formar amidas se puede mediar con condiciones convencionales de formación de enlaces amida que se describen en la técnica. Algunos ejemplos para la formación de enlaces amida se enumeran en las referencias 41-53 pero esta lista no es limitante. Algunos reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico a amina que se pueden aplicar son EDC, Diisopropilcarbodiimida u otras carbodiimidas, PyBop (hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino) fosfonio), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (HBTU). Un procedimiento particularmente útil para reacciones de ácido azaindol 7-carboxílico a amida es el uso de carbonil imidazol como el reactivo de acoplamiento tal como se describe en la referencia 53. La temperatura de esta reacción puede ser menor que en la referencia mencionada, de 80 °C (o posiblemente menor) a 150 °C o superior. Una aplicación más específica se representa en el Esquema 30.

Esquema 30



Los cuatro procedimientos generales siguientes proporcionan una descripción más detallada para la preparación de indolcarboamidas y esos procedimientos se usaron para la síntesis de compuestos de Fórmula I.

Procedimiento 1:

A una mezcla de un compuesto intermedio ácido, tal como 75, (1 equiv.), una amina apropiada (4 equiv.) y DMAP .1 tp 1 eq disuelto en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió EDC (1 equiv.). La mezcla resultante se debería citar a ta durante ~12 h, y después evaporar al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, y se sometió a purificación por HPLC preparativa en fase inversa.

Procedimiento 2:

A una mezcla de una amina apropiada (4 equiv.) y HOBt (16 mg, 0,12 mmol) en THF (0,5 ml) se debería añadir un compuesto intermedio ácido, tal como 74, y NMM ~1 eq seguido de EDC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. Los compuestos volátiles se evaporaron al vacío; y el residuo se disolvió en MeOH y se sometió a purificación por HPLC preparativa en fase inversa.

Procedimiento 3:

A una mezcla de un compuesto intermedio ácido, tal como 74, amina (4 equiv.) y DEPBT (preparado de acuerdo con Li, H.; Jiang, X. Ye, Y.; Fan, C.; Todd, R.; Goodman, M. Organic Letters 1999, 1, 91; en DMF se añadió TEA. La mezcla resultante se debería agitar a ta durante 12 h; y a continuación diluir con MeOH y purificar por HPLC preparativa en fase inversa.

Procedimiento 4:

Una mezcla de un compuesto intermedio ácido, tal como 74, y de 1,1-carbonildiimidazol en THF anhidro se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 2,5 h, se añadió amina y el calentamiento continuó. Después de un periodo adicional de 3-20 h a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un compuesto de Fórmula I.

Además, el ácido carboxílico se puede convertir en un cloruro de ácido usando reactivos tales como cloruro de tionilo (puro o en un disolvente inerte) o cloruro de oxalilo en un disolvente tal como benceno, tolueno, THF, o CH_2Cl_2 . Las amidas, como alternativa, se pueden formar por reacción del cloruro de ácido con un exceso de amoníaco, amina primaria, o secundaria en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, THF, o CH_2Cl_2 o con cantidades estequiométricas de aminas en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o una base tal como piridina o 2,6-lutidina. Como alternativa, el cloruro de ácido se puede hacer reaccionar con una amina en condiciones básicas (habitualmente hidróxido sódico o potásico) en mezclas de disolventes que contienen agua y posiblemente un cosolvente miscible tal como dioxano o THF. El Esquema 25B representa una preparación habitual de un cloruro de ácido y derivatización en una amida de Fórmula I. Además, el ácido carboxílico se puede convertir en un éster preferentemente un éster de metilo o de etilo y que a continuación reaccionar con una amina. El éster se puede formar por reacción con diazometano o como alternativa trimetilsilil diazometano usando condiciones convencionales que son bien conocidas en la técnica. Se pueden encontrar referencias y procedimientos para usar estas reacciones de formación de ésteres u otras en las referencias 52 o 54.

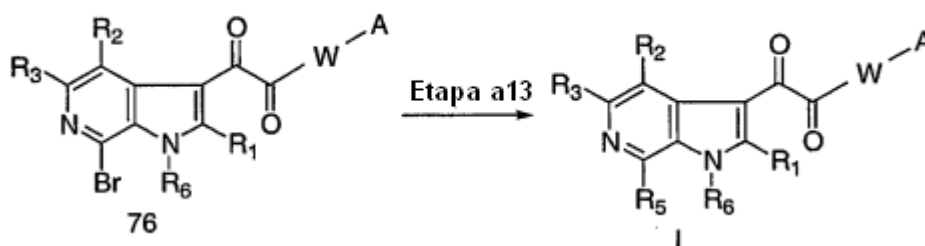
Referencias adicionales para la formación de amidas a partir de ácidos son: Norman, M. H.; Navas, F. III; Thompson, J. B.; Rigdon, G. C.; J. Med. Chem. 1996, 39 (24), 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1997, 14, 2083-2088; Langry, K. C.; Org. Prep.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

Se conoce bien en la técnica que se pueden preparar heterociclos a partir de un aldehído, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico, o resto ciano unido a otro carbono sustituido con un bromuro u otro grupo saliente tal como un triflato, mesilato, cloruro, yoduro, o fosfonato. Los procedimientos para preparar dichos compuestos intermedios partir de compuestos intermedios tipificados con el ácido carboxílico intermedio, 69, bromo intermedio, 76, o aldehído intermedio, 70 que se han descrito anteriormente son conocidos por un experto químico habitual. Los procedimientos o tipos de heterociclos que se pueden preparar se describen en la bibliografía química. Algunas referencias representativas para encontrar dichos heterociclos y su preparación se incluyen en las referencias 55 a 67 pero de ninguna manera se debería interpretar como una limitación. Sin embargo, el examen de estas referencias muestra que muchos procedimientos versátiles están disponibles para sintetizar heterociclo sustituidos de formas diversas y es evidente para un experto en la materia que éstos se pueden aplicar para preparar compuestos de Fórmula I. Los químicos bien versados en la técnica pueden encontrar en la actualidad fácilmente, rápidamente, y de forma rutinaria numerosas reacciones para preparar heterociclos, amidas, oximas u otros sustituyentes a partir de los materiales de partida que se han mencionado anteriormente mediante la búsqueda de reacciones o preparaciones que usan una base de datos electrónica convencional tal como Scifinder (American Chemical Society), Crossfire (Beilstein), Theilheimer, o Reaccs (MDS). Las condiciones de reacción identificadas con dicha búsqueda se pueden usar a continuación usando los sustratos que se describen en la presente solicitud para producir todos los compuestos previstos y cubiertos con la presente invención. En el caso de amidas, en la síntesis se pueden usar aminas disponibles en el mercado. Como alternativa, los programas de búsqueda que se han mencionado anteriormente se pueden usar para localizar preparaciones de bibliografía de aminas conocidas o procedimientos para sintetizar nuevas aminas. Estos procedimientos los realiza a continuación un experto habitual en la materia para proporcionar los compuestos de Fórmula I para su uso como agentes antivirales.

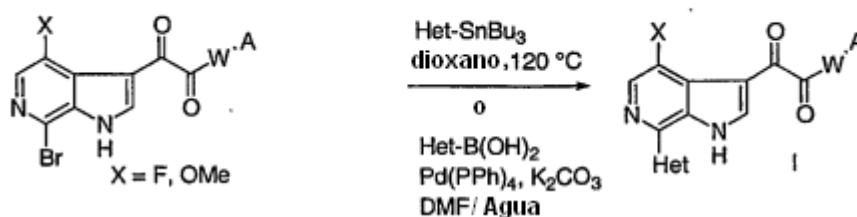
Tal como se muestra a continuación en el Esquema 32, etapa a13, azaindoles sustituidos adecuados, tales como el bromo azaindol intermedio, 76, pueden experimentar acoplamiento mediados por metales con grupos arilo,

heterociclos, o vinil estannanos para proporcionar compuestos de Fórmula I en la que R₅ es arilo, heteroarilo, o heteroalíclico por ejemplo. Los compuestos intermedios de bromoazaindol, 76 (o triflatos o yoduros de azaindol) pueden experimentar acoplamiento de tipo Stille con heteroarilestannanos tal como se muestra en el Esquema 32, etapa a13. Las condiciones para esta reacción son bien conocidas en la técnica y las referencias 68-70 así como la referencia 52 proporcionan diversas condiciones además de los ejemplos específicos que se proporcionan en el Esquema 14 y en las realizaciones específicas. Se puede reconocer bien que un indol estannano también se podría acoplar a un heterocíclico o haluro o triflato de arilo para preparar compuestos de Fórmula I. También se podría usar el acoplamiento de Suzuki (referencia 71) entre el bromo intermedio, 76, y un boronato adecuado y algunos ejemplos específicos están contenidos en la presente solicitud.

Esquema 32

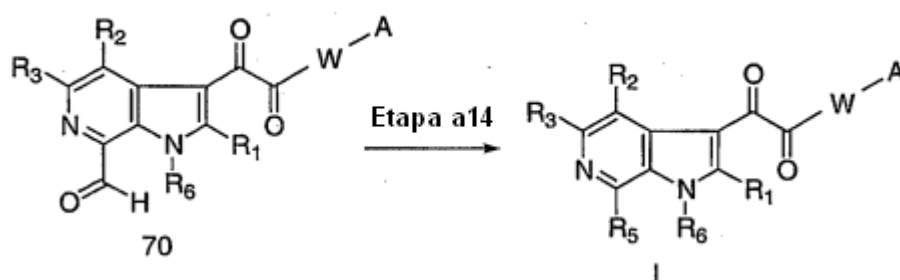


Esquema 33

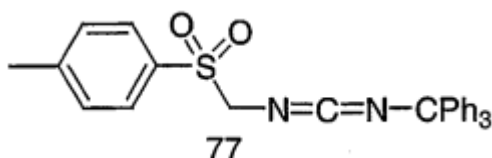


Tal como se muestra en el Esquema 34, etapa a14, compuestos intermedios de aldehído, 70, se pueden usar para generar numerosos compuestos de Fórmula I. El grupo aldehído puede ser un precursor para cualquiera de los sustituyentes R₁ a R₅ pero la transformación para R₅ se ha representado anteriormente por simplicidad. El aldehído intermedio 70, se puede hacer reaccionar para que se llegue a incorporar en un anillo tal como

Esquema 34



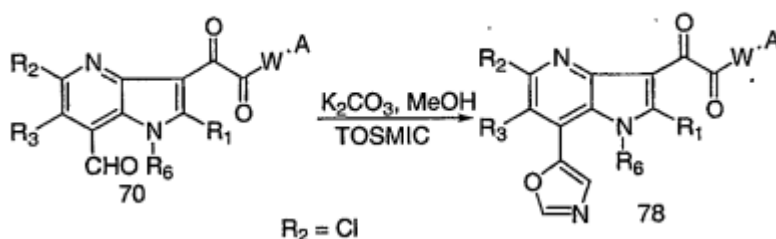
se describe en las reivindicaciones o convertir en un grupo acíclico. El aldehído, 70, se pueda reaccionar con un reactivo a base de Tosmic para generar oxazoles (referencias 42 y 43 por ejemplo). El aldehído, 70, se puede hacer reaccionar con reactivo de Tosmic y con una amina para dar imidazoles tal como en la referencia 72 por el aldehído intermedio, 70, se puede hacer reaccionar con hidroxilamina para dar una oxima que es un compuesto de Fórmula I tal como se describe a continuación. La oxidación de la oxima con NBS, hipoclorito de t-butilo, o los otros reactivos conocidos proporcionaría el N-óxido que reacciona con alquinos o ésteres de 3 alcoxi vinilo para dar isoxazoles de sustitución variable. La reacción del aldehído intermedio 70, con el reactivo conocido, 77 (referencia 70) que se muestra a continuación en condiciones básicas proporcionaría 4-aminotritil oxazoles.



La retirada del grupo tritilo proporcionaría 4-amino oxazoles que se podrían sustituir por reacciones de acilación, alquilación reductora o alquilación por reacciones de formación de heterociclos. El tritilo se podría reemplazar con un grupo protector alternativo tal como un monometoxi tritilo, CBZ, bencilo, o un grupo sililo apropiados y se desea. La referencia 73 demuestra la preparación de oxazoles que contienen un resto trifluorometilo y las condiciones que se describen en la misma demuestran la síntesis de oxazoles con grupos metilo fluorados añadidos a ellos.

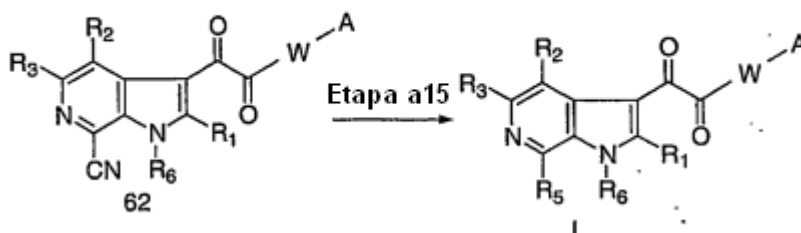
El aldehído también podría reaccionar con un metal o Grignard (alquilo, arilo, o heteroarilo) para generar alcoholes secundarios. Éstos serían eficaces o se podrían oxidar a la cetona con TPAP o MnO₂ o PCC por ejemplo para proporcionar cetonas de Fórmula I que se podrían usar para tratamiento por reaccionar con reactivos metálicos para dar alcoholes terciarios o como alternativa convertir en oximas por reacción con clorhidratos de hidroxilamina en disolventes están nórdicos. Como alternativa el aldehído se podría convertir en bencilaminas a través de aminación reductora. Un ejemplo de formación de oxazol con un reactivo Tosmic se muestra a continuación en el Esquema 35. la misma reacción funcionaría con aldehídos en otras posiciones y también con las series de 5 y 6 aza indol.

Esquema 35



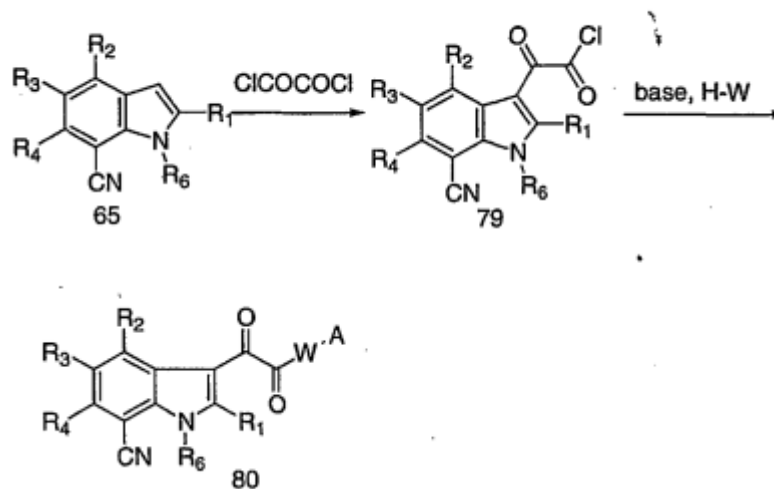
El Esquema 36 muestra en la etapa a15, un ciano intermedio, tal como 62, que se podría convertir directamente en compuestos de Fórmula I a través de formación de heterociclos o reacción con reactivos organometálicos.

Esquema 36



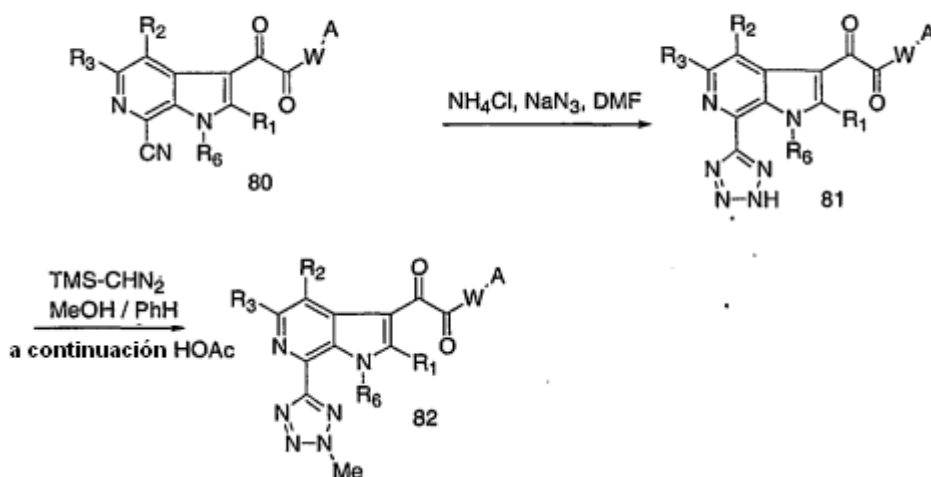
El Esquema 37 muestran procedimiento para acilación de un cianoindol intermedio de fórmula 65 con cloruro de oxalilo que proporcionaría el cloruro de ácido, 79, que se podría acoplar a continuación con la amina apropiada en presencia de base para proporcionar 80.

Esquema 37



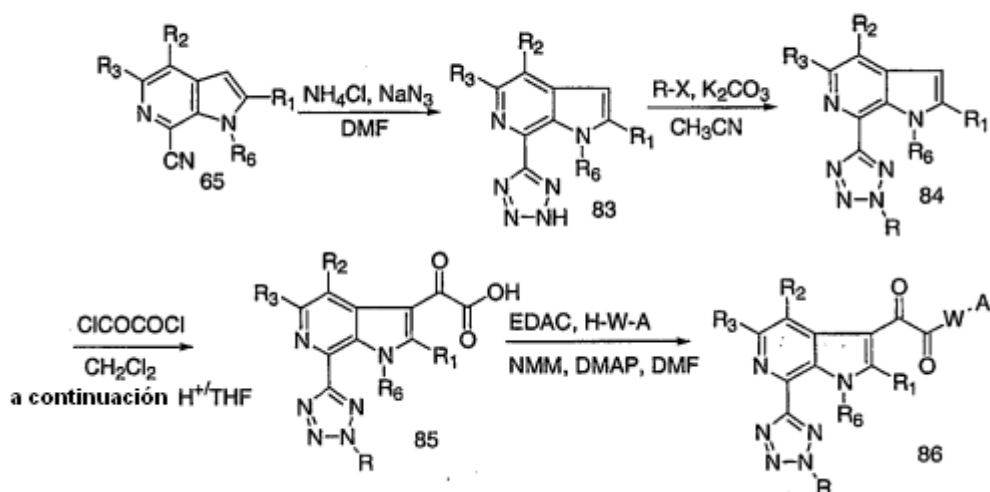
El nitrilo intermedio, 80, se podría convertir en el tetrazol de fórmula 81, que se podría citar a continuación con trimetilsilildiazometano para dar el compuesto de fórmula 82 (Esquema 38).

Esquema 38



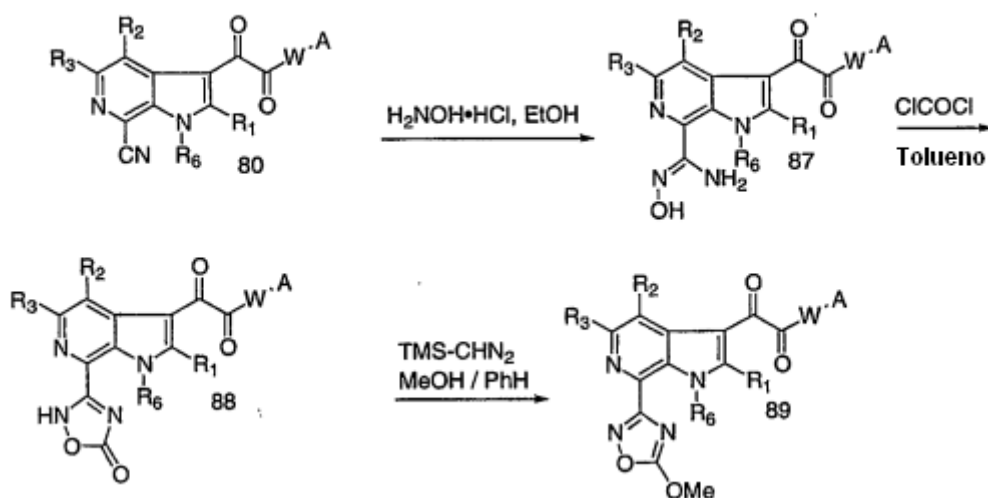
- 5 La alquilación de tetrazol con haluros de alquilo se realizaría antes de la acilación de azaindol tal como se muestra en el Esquema 39. El compuesto intermedio 65 se podría convertir en tetrazol, 83, que se podría alquilar para proporcionar 84. El compuesto intermedio 84 se podría acilar a continuación e hidrolizar para proporcionar 85 que se podría someter a condiciones de formación de amida para proporcionar 86. El grupo añadido al tetrazol puede ser muy diverso y además presentar una potencia impresionante.

Esquema 39



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

Esquema 40



5

Un 7-cianoindol, tal como 80, se podría convertir eficazmente en el éster de imidato en condiciones convencionales de Pinner usando 1,4-dioxano como disolvente. El éster de imidato se puede hacer reaccionar con nucleófilos de nitrógeno, oxígeno y azufre para proporcionar indoles C7-sustituidos, por ejemplo: imidazolin, benzoimidazoles, azabenzoimidazoles, oxazolin, oxadiazoles, tiazolin, triazoles, pirimidinas y amidinas etc. Por ejemplo el imidato se puede hacer reaccionar con acetil hidrazida con calentamiento en un disolvente que no participa tal como dioxano, THF, o benceno por ejemplo (puede ser necesario añadir base acuosa o base acuosa en un disolvente alcohólico para efectuar la ciclación de deshidratación final en algunos casos) para formar una metil triazina. Se pueden usar otras hidrazinas. También se pueden instalar triazinas a través de acoplamiento de estannil triazinas con 4, 5, 6, o 7-bromo o cloro azaindoles. Los ejemplos proporcionan un ejemplo de la formación de muchos de estos heterociclos.

15

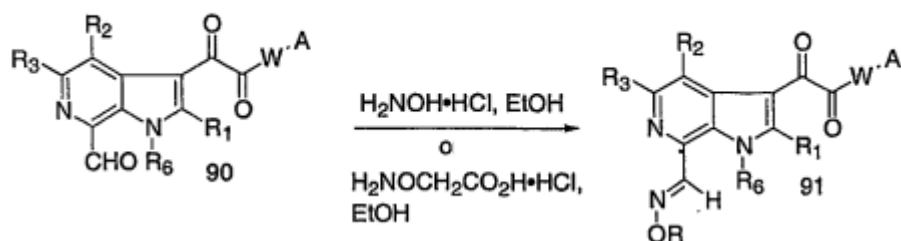
Referencias:

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

Boykin, D. W. J. Med. Chem. 1999, 42, 2260.

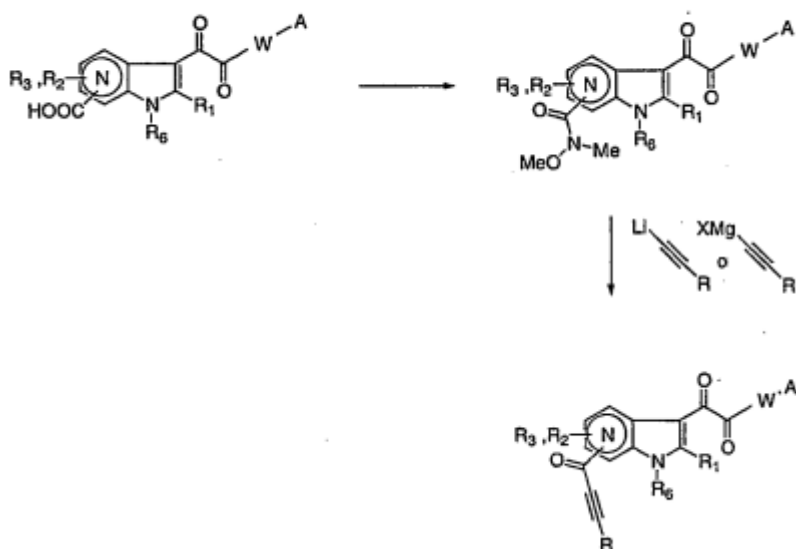
El Esquema 41 muestra que la adición de hidroxilamina o ácido hidroxilamina acético al aldehído intermedio 90 puede proporcionar oximas de Fórmula 91.

Esquema 41

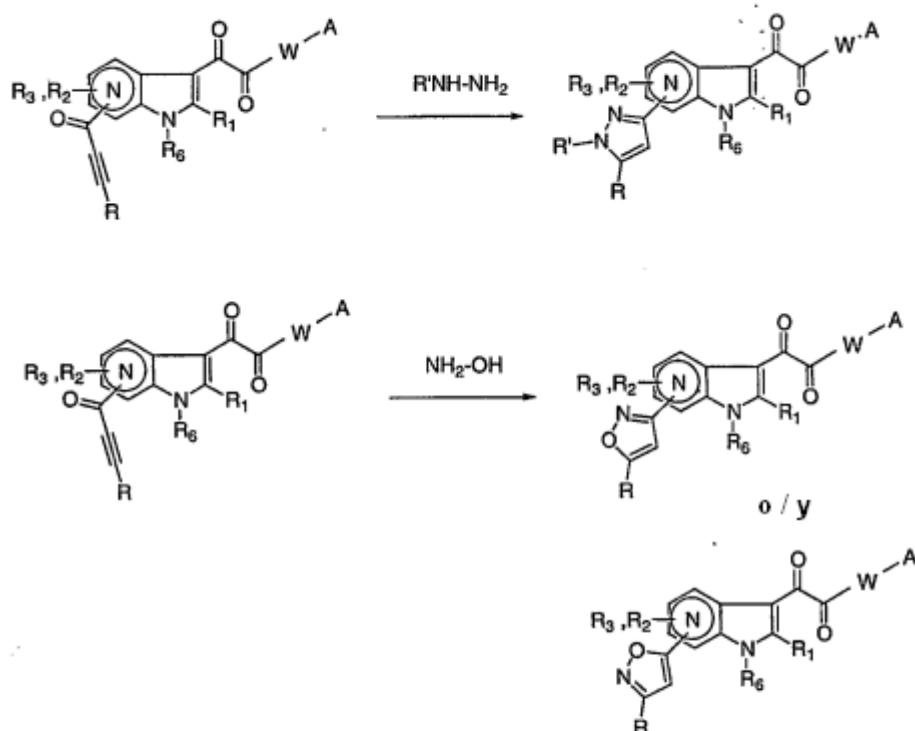


- 5 Un ácido puede ser un precursor para sustituyentes R_1 a R_5 cuando ocupa la posición correspondiente como R_5 tal como se muestra en el Esquema 42.

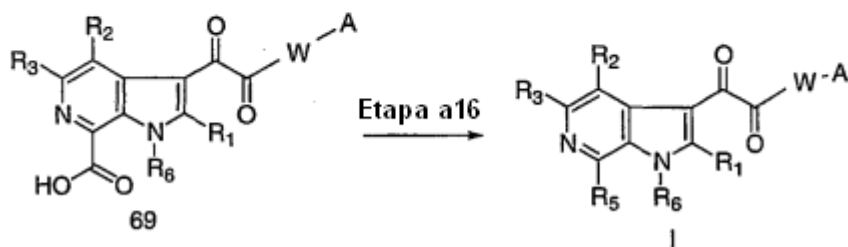
Esquema 41a



Esquema 41a (continuación)



Esquema 42



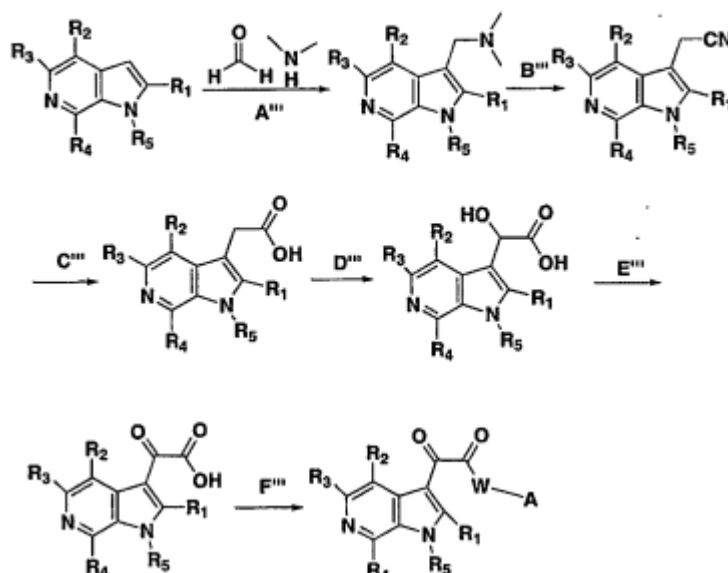
Un compuesto intermedio ácido, tal como 69, se puede usar como un precursor versátil para generar numerosos compuestos sustituidos. El ácido se podría convertir en bromuro de hidrazonilo y a continuación en un pirazol a través de la referencia 74. Un procedimiento para la síntesis general de heterociclos sería convertir el ácido en una alfa bromo cetona (ref 75) por conversión en el cloruro de ácido usando procedimientos convencionales, reacción con diazometano, y finalmente reacción con HBr. La alfa bromo cetona se podría usar para preparar muchos compuestos diferentes de Fórmula I ya que se puede convertir en muchos heterociclos u otros compuestos de Fórmula I. Las alfa amino cetonas se pueden preparar por desplazamiento del bromuro con aminas. Como alternativa, la alfa bromo cetona se podría usar para preparar heterociclos no disponibles directamente a partir del aldehído o del ácido. Por ejemplo, usando las condiciones de Hulton en la referencia 76 para reaccionar con la alfa bromo cetona proporcionarían oxazoles. La reacción de la alfa bromocetona con urea a través de los procedimientos de la referencia 77 proporcionarían 2-amino oxazoles. La alfa bromocetona también se podría usar para generar furanos usando beta ceto ésteres (ref 78-80) u otros procedimientos, pirroles (a partir de beta dicarbonilos tal como en la referencia 81 o mediante procedimientos de Hantsch (ref 82), tiazoles, isoxazoles e imidazoles (ref 83) a modo de ejemplo usando procedimientos de bibliografía. El acoplamiento del cloruro de ácido que se ha mencionado anteriormente con N-metil-O-metil hidroxilamina proporcionaría una "Amida Weinreb" que se podría usar para reaccionar con alquil litios o reactivos de Grignard para generar cetonas. La reacción del anión Weinreb con un dianión de una hidroxilamina generaría isoxazoles (ref 84). La reacción con un litio acetilénico u otro carbanión generaría alquinil indol cetonas. La reacción de este alquinilo intermedio con diazometano u otros compuestos diazo proporcionaría pirazoles (ref 85). La reacción con azida o hidroxilamina proporcionaría heterociclos después de la

eliminación de agua. Los óxidos de nitrilo reaccionarían con la alquil cetona para dar isoxazoles (ref 86). La reacción del ácido inicial para proporcionar un cloruro de ácido usando por ejemplo cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono proporciona un compuesto intermedio útil tal como se ha indicado anteriormente. La reacción del cloruro de ácido con un isocianuro sustituido con alfa éster y base proporcionaría oxazoles 2-sustituídos (ref 87). Éstos se podrían convertir en aminas, alcoholes, o haluros usando reducciones convencionales o transposiciones de tipo Hoffman/Curtius.

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

La "Etapa B" muestra que el desplazamiento con cianuro potásico proporcionará el derivado de ciano de acuerdo con el procedimiento que se describe en Miyashita, K.; Kondoh, K.; Tsuchiya, K.; Miyabe, H.; Imanishi, T.; Chem. Pharm. Bull. 1997, 45 (5), 932-935 o en Kawase, M.; Sinhababu, A. K.; Borchardt, R.T.; Chem. Pharm. Bull. 1990, 38 (11), 2939-2946. También se podría realizar la misma transformación usando TMSCN y una fuente de fluoruro de tetrabutilamonio tal como en Iwao, M.; Motoi, O.; Tetrahedron Lett. 1995, 36 (33), 5929-5932. También se podría usar cianuro sódico.

Esquema 43



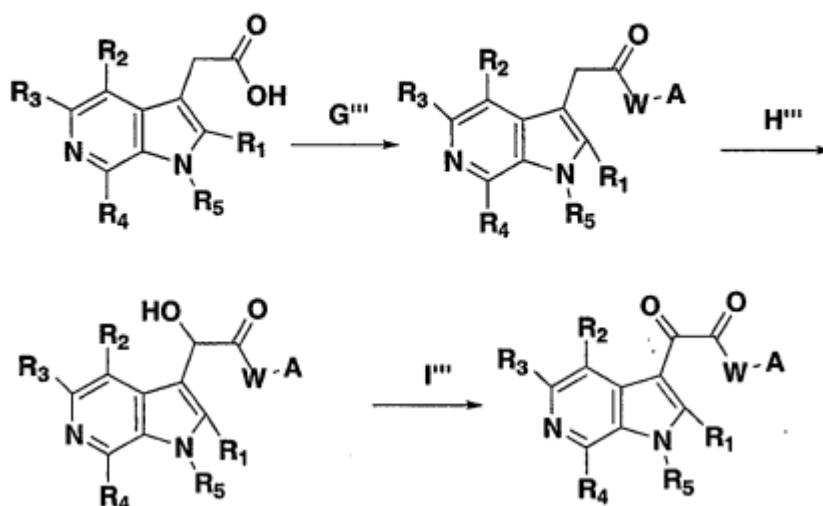
La "Etapa C" del Esquema 43 representa la hidrólisis del nitrilo con hidróxido sódico y metanol que proporcionaría el derivado de ácido de acuerdo con los procedimientos que se describen en Iwao, M.; Motoi, O.; Tetrahedron Lett. 1995, 36 (33), 5929-5932 por ejemplo. Otras condiciones de hidrólisis básica que usan NaOH o KOH se describen en Thesing, J.; y col.; Chem. Ber. 1955, 88, 1295 y Geissman, T.A.; Armen, A.; J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 3916. El uso de una enzima nitrilasa para conseguir la misma transformación se describe en Klempner, N.; de Raadt, A.; Griengl, H.; Heinisch, G.; J. Heterocycl. Chem., 1992, 29, 93, se pueden aplicar.

La "Etapa D" del Esquema 43 representa una alfa hidroxilación que se puede conseguir con procedimientos como se describen en Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Tetrahedron Lett. 1996, 37 (42), 7477-7480; Robinson, R. A.; Clark, J. S.; Holmes, A. B.; J. Am. Chem. Soc. 1993, 115 (22), 10400-10401 (KN(TMS)₂) y la condensación alcanfor-sulfoniloxaziridina u otra oxaziridina; y Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Reddy, R. E.; J. Org. Chem. 1992, 57 (24), 6387-6389.

La "Etapa E" del Esquema 43 muestra procedimientos para la oxidación del alfa hidroxi éster a la cetona que se puede conseguir de acuerdo con los procedimientos que se describen en Mohand, S. A.; Levina, A.; Muzart, J.; Synth. Comm. 1995, 25 (14), 2051-2059. Un procedimiento preferente para la "etapa E" es el de Ma, Z.; Bobbitt, J. M.; J. Org. Chem. 1991, 56 (21), 6110-6114 que usa 4-(NH-Ac)-TEMPO en un disolvente tal como CH₂Cl₂ en presencia de ácido paratoluenosulfónico. El procedimiento que se describe en Corson, B. B.; Dodge, R. A.; Harris, S. A.; Hazen, R. K.; Org. Synth. 1941, 1, 241 para la oxidación del alfa hidroxi éster a la cetona usa KMnO₄ como oxidante. Otros procedimientos para la oxidación del alfa hidroxi éster a la cetona incluyen los que se describen en Hunaeus, Zincke; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1877, 10, 1489; Acree; Am. Chem. 1913, 50, 391; y Claisen; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1877, 10, 846.

La "Etapa F" del Esquema 43 representa las relaciones de acoplamiento que se pueden realizar tal como se ha descrito anteriormente en la solicitud y con un procedimiento preferente que se describe en Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. Organic Lett., 1999, 1, 91-93 y usa 3-(Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4 (3*H*)-ona (DEPBT); un nuevo reactivo de acoplamiento con notable resistencia a la racemización.

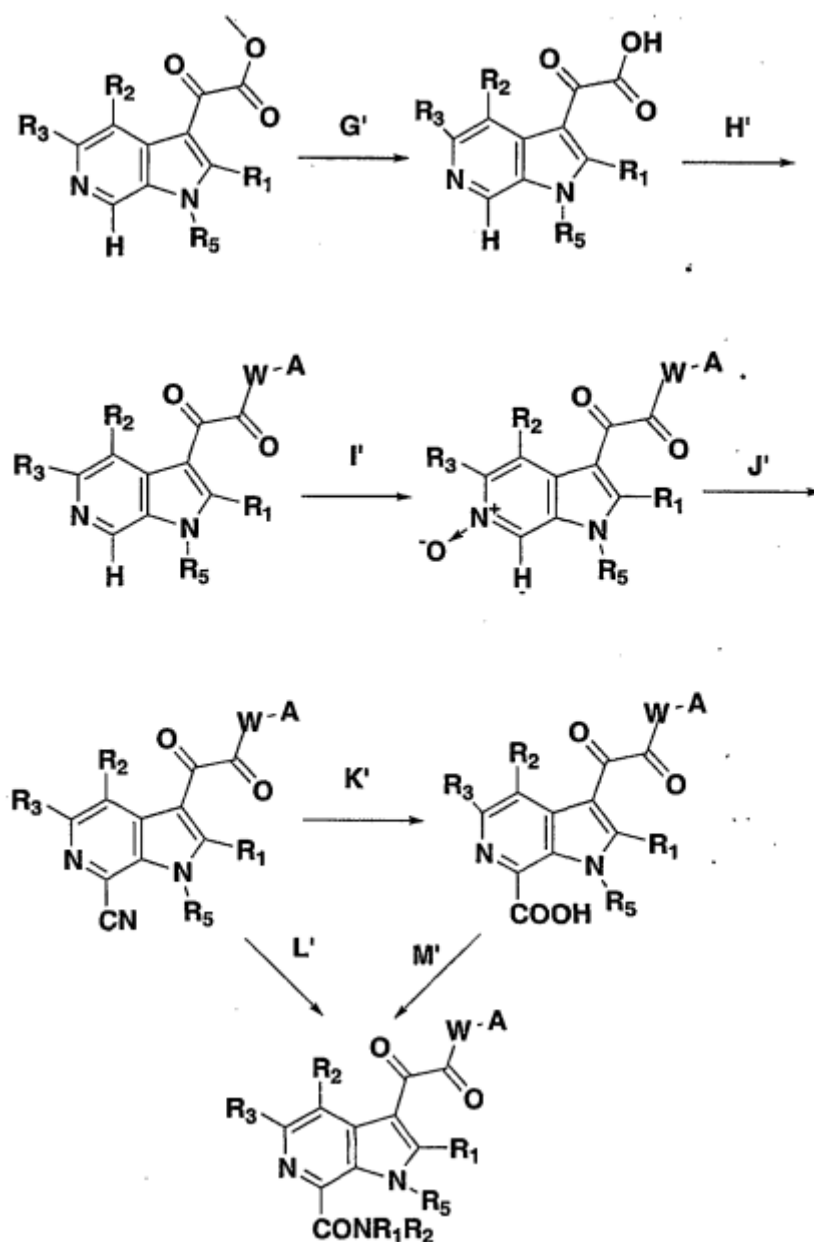
Esquema 44



5

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

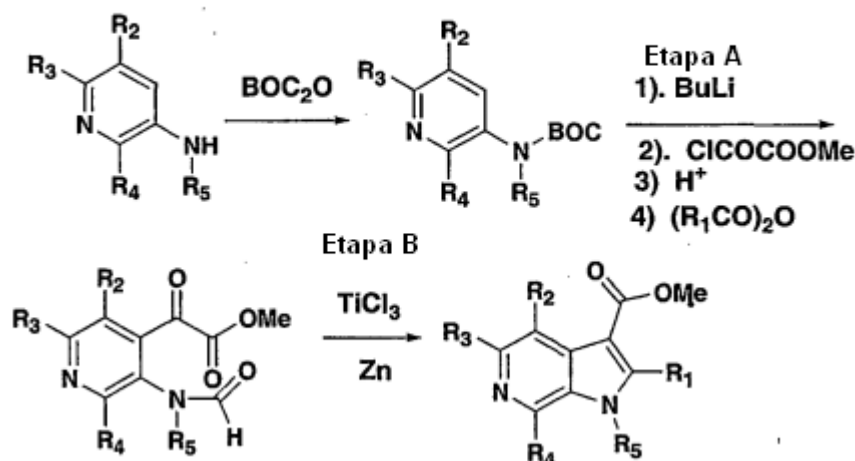
Esquema 45



El Esquema 45 representa un procedimiento para la preparación que se podría usar para obtener compuestos amido de Fórmula I. La Etapa G' representa hidrólisis de éster seguido de formación de amida (Etapa H' tal como se describe en la Etapa F''' del Esquema 43). La Etapa I' del Esquema 45 representa la preparación del N-óxido que se podría conseguir de acuerdo con los procedimientos en Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53 (5), 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39 (8), 2170-2172; y Ohmato, T.; Koike, K.; Sakamoto, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 390. La cianación del N-óxido se muestra en la Etapa J' del Esquema 45 que se puede conseguir de acuerdo con Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron. 1997, 53 (5), 1593-1606 y Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39 (8), 2170-2172. La hidrólisis del nitrilo al ácido se representa en la Etapa K' del Esquema 45 de acuerdo con procedimientos tales como los de Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33 (4), 1051-1056; Memoli, K.A.; Tetrahedron Lett. 1996, 37 (21), 3617-3618; Adolfsson, H.; Waemmark, K.; Moberg, C.; J. Org. Chem. 1994, 59 (8), 2004-2009; y El Hadri, A.; Leclerc, G.; J. Heterocycl. Chem. 1993, 30 (3), 631-635. La Etapa L' del Esquema 45 representa un procedimiento que se podría usar para la preparación de compuestos amido de Fórmula I a partir del derivado ciano se puede conseguir de acuerdo con procedimientos que se describen en Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34 (2), 493-499; Boogaard, A. T.; Pandit, U. K.; Koomen, G.-J.; Tetrahedron 1994, 50 (8), 2551-2560; Rivalle, C.; Bisagni, E.; Heterocycles 1994, 38 (2), 391-397; y Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; J. Heterocycl. Chem. 1992, 29 (6), 1465-1467. La Etapa M' del Esquema 45

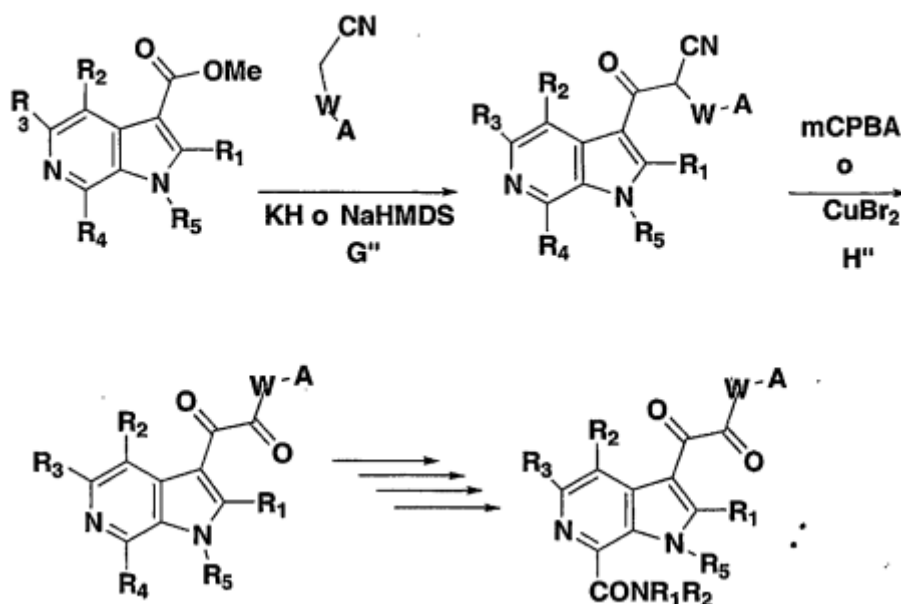
muestra un procedimiento que se podría usar para la preparación de compuestos amido de Fórmula I a partir del derivado ácido que se puede conseguir de acuerdo con procedimientos que se describen en Norman, M. H.; Navas, F. III; Thompson, J. B.; Rigdon, G.C.; J. Med. Chem. 1996, 39 (24), 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1997, 14, 2083-2088; Langry, K. C.; Org. Prep. Proced. Int. 1994, 26 (4), 429-438; Romero, D. L.; Morge, R. A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P.D.; Palmer, J. R.; Johnson, P.D.; Smith, H. W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R.L.; Reusser, F.; Althaus, I. W.; Downey, K. M.; et al.; J. Med. Chem. 1994, 37 (7), 999-1014 y Bhattacharjee, A.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; Indian J. Chem., Sect B 1994, 33 (7), 679-682.

Esquema 46



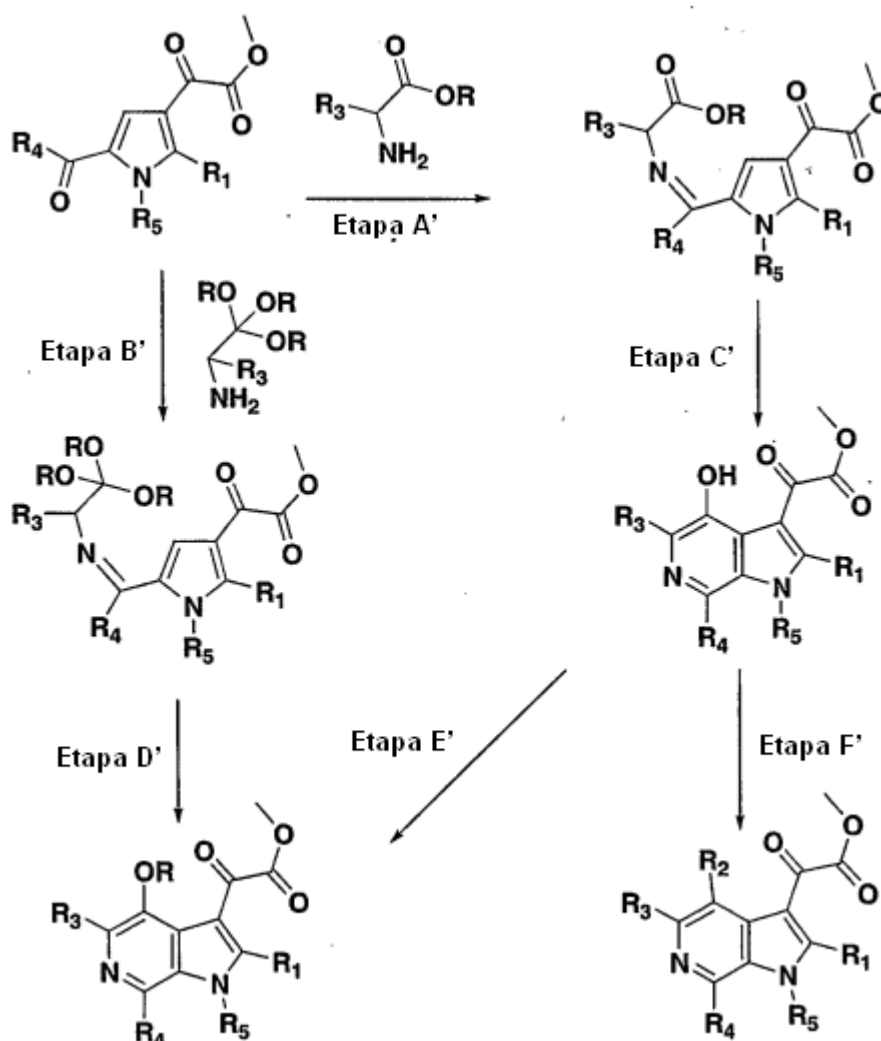
- 10 El Esquema 46 muestra un procedimiento que se podría usar para la síntesis de un derivado de ácido azaindol acético. La protección del grupo amino se podría realizar por tratamiento con dicarbonato de di-terc-butil para introducir el grupo t-Butoxicarbonilo (BOC). La introducción del resto oxalato se puede conseguir a continuación tal como se muestra en la Etapa A del Esquema 46 de acuerdo con los procedimientos que se describen en Hewawasam, P.; Meanwell, N. A.; Tetrahedron Lett. 1994, 35 (40), 7303-7306 (usando t-Buli, o s-buli, THF); o Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M.; J. Org. Chem. 1992, 57 (25), 6833-6837 (usando t-Buli). El compuesto intermedio formado de este modo se podría citar a continuación para formar el azaindol tal como se muestra en la Etapa B del Esquema 46 de acuerdo con los procedimientos que se describen en Fuerstner, A.; Ernst, A.; Krause, H.; Ptock, A.; Tetrahedron 1996, 52 (21), 7329-7344 (usando TiCl₃, Zn, DME); o Fuerstner, A.; Hupperts, A.; J. Am. Chem. Soc. 1995, 117 (16), 4468-4475 (usando Zn, exceso de Tms-Cl, TiCl₃ (cat.), MeCN).
- 20 El Esquema 49 proporciona otra ruta para compuestos intermedios de azaindol que además se podrían elaborar a continuación para proporcionar compuestos de Fórmula I, tales como los derivados amido mostrados. Las Etapas G' y H' del Esquema 49 se pueden realizar de acuerdo con los procedimientos que se describen en Takahashi, K.; Shibasaki, K.; Ogura, K.; Iida, H.; Chem. Lett. 1983, 859; e Itoh, N.; Chem. Pharm. Bull. 1962, 10, 55. La elaboración del compuesto intermedio al compuesto amido de Fórmula I se podría conseguir tal como se ha descrito anteriormente para las Etapas I'-M' del Esquema 45.
- 25

Esquema 49



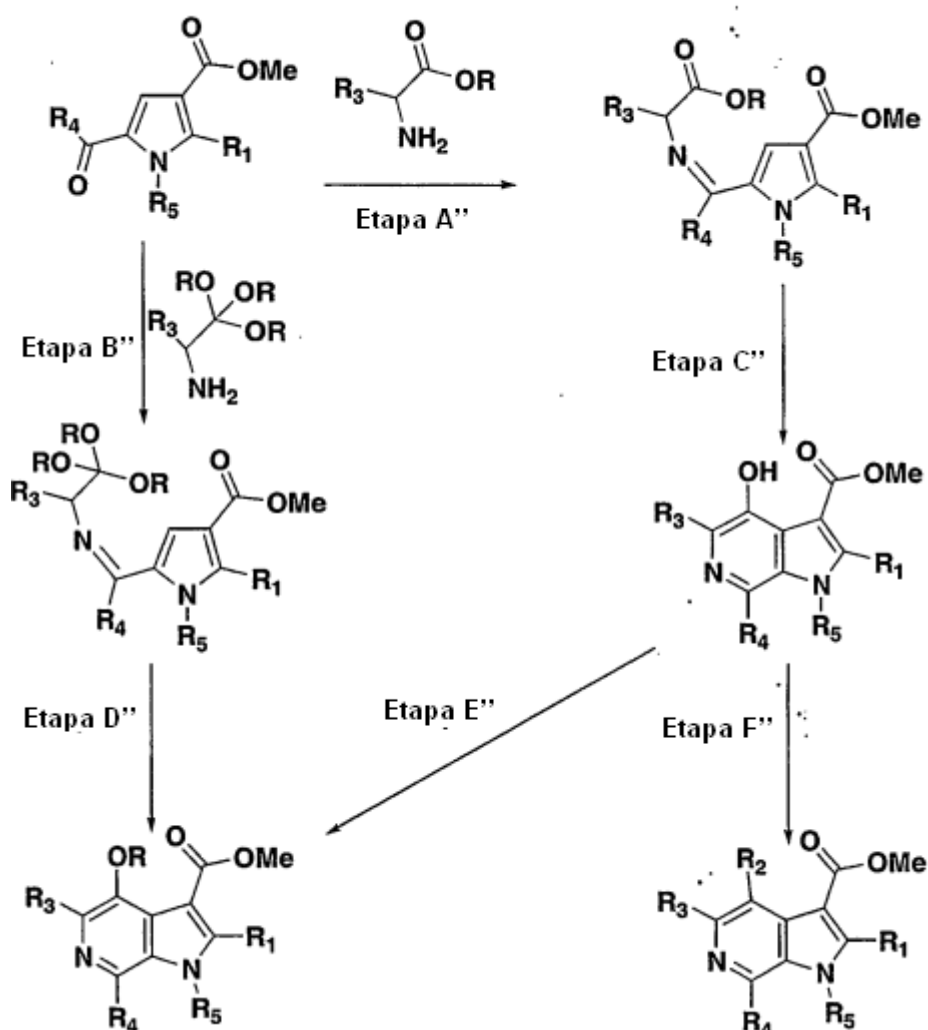
El Esquema 50 muestra la preparación de derivados de ácido azaindol oxálico. Los materiales de partida en el Esquema 50 se pueden preparar de acuerdo con Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2389-2392. Las Etapas A', B', C', y D' del Esquema 50 se pueden realizar de acuerdo con procedimientos que se describen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

Esquema 50



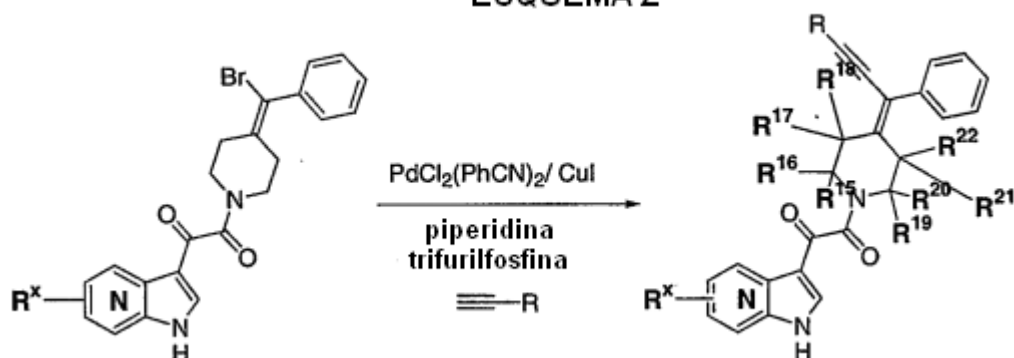
El Esquema 51 describe procedimientos para la preparación de derivados de ácido azaindol acético con los mismos procedimientos usados para la preparación de derivados de ácido azaindol oxálico tal como se ha mostrado y se ha descrito en el Esquema 50 mencionado anteriormente. El material de partida usado en el Esquema 51 se podría preparar de acuerdo con J. Org. Chem. 1999, 64, 7788-7801. Las Etapas A", B", C", D", y E" del Esquema 51 se podrían realizar de la misma forma que se ha descrito anteriormente para las Etapas A', B', C', D', y E' del Esquema 50.

Esquema 51



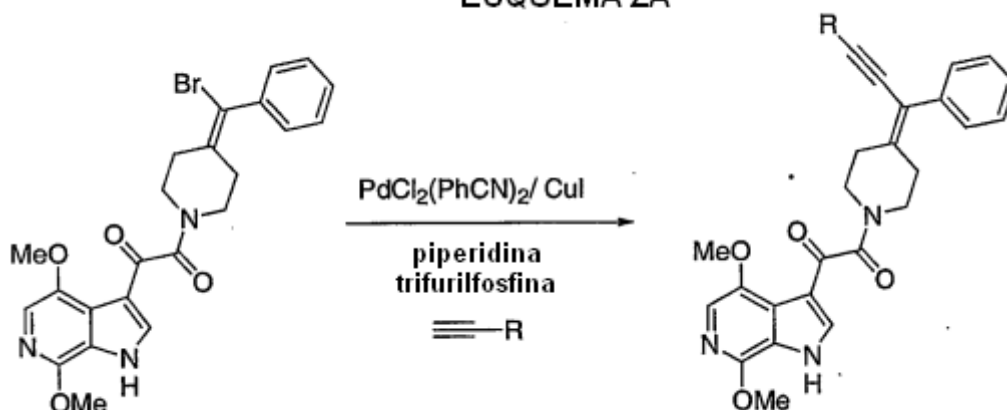
El Esquema Z que sigue a continuación muestra que alquinos se pueden instalar para formar D sustituyente a través de un acoplamiento mediado por metales al haluro de vinilo, o triflato. Normalmente se usa alquino en exceso (2,5 equivalentes) pero también se pueden usar cantidades estequiométricas o exceso superiores. Las condiciones preferentes usan aproximadamente de 0,05 a 0,1 eq de catalizador de paladio ($PdCl_2(PhCN)_2$) y aproximadamente el doble de los equivalentes de CuI con respecto al catalizador (de 0,1 a 0,2 eqs). La reacción se calienta durante varias horas a una temperatura de aproximadamente 60 °C en una amina tal como piperidina. Alternativas para realizar esta reacción incluyen el uso de condiciones de Castro-Stephens en las que una lámina primaria tal como por ejemplo butilamina, se usa con CuI, un catalizador de Paladio (0) tal como tetraquis trifenilfosfina paladio (0) en un disolvente inerte tal como THF o dioxano.

ESQUEMA Z



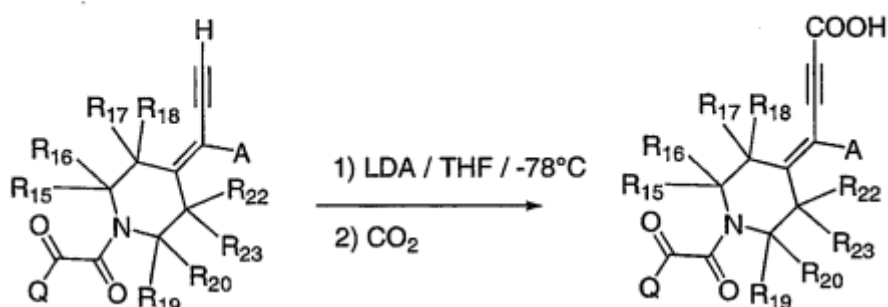
El Esquema ZA proporciona un ejemplo más específico del Esquema Z.

ESQUEMA ZA



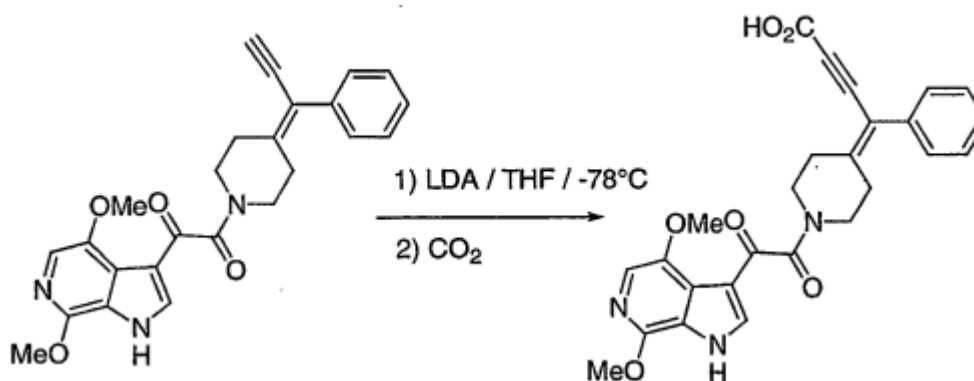
El Esquema ZB que sigue a continuación muestra un ejemplo de cómo el alquino usado para preparar D se puede funcionalizar con una primera desprotonación con una base adecuada tal como LDA en THF a baja temperatura y a continuación reacción con un electrófilo adecuado. El dióxido de carbono aparece en el ejemplo que se muestra a continuación para proporcionar un ácido pero se podrían usar haluros de alquilo, cianoformatos de alquilo, o isocianatos para proporcionar sustitución de alquilo, ésteres, o amidas respectivamente.

ESQUEMA ZB



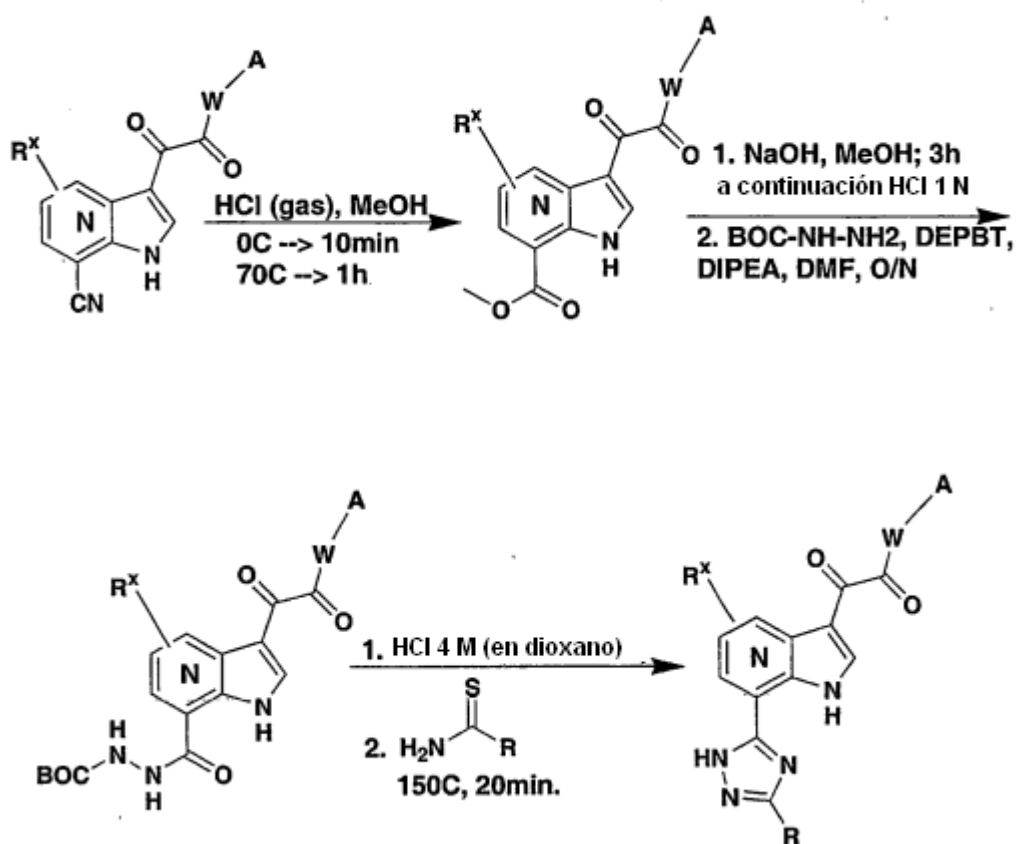
El Esquema ZB1 muestra un ejemplo específico del Esquema ZB.

ESQUEMA ZB1



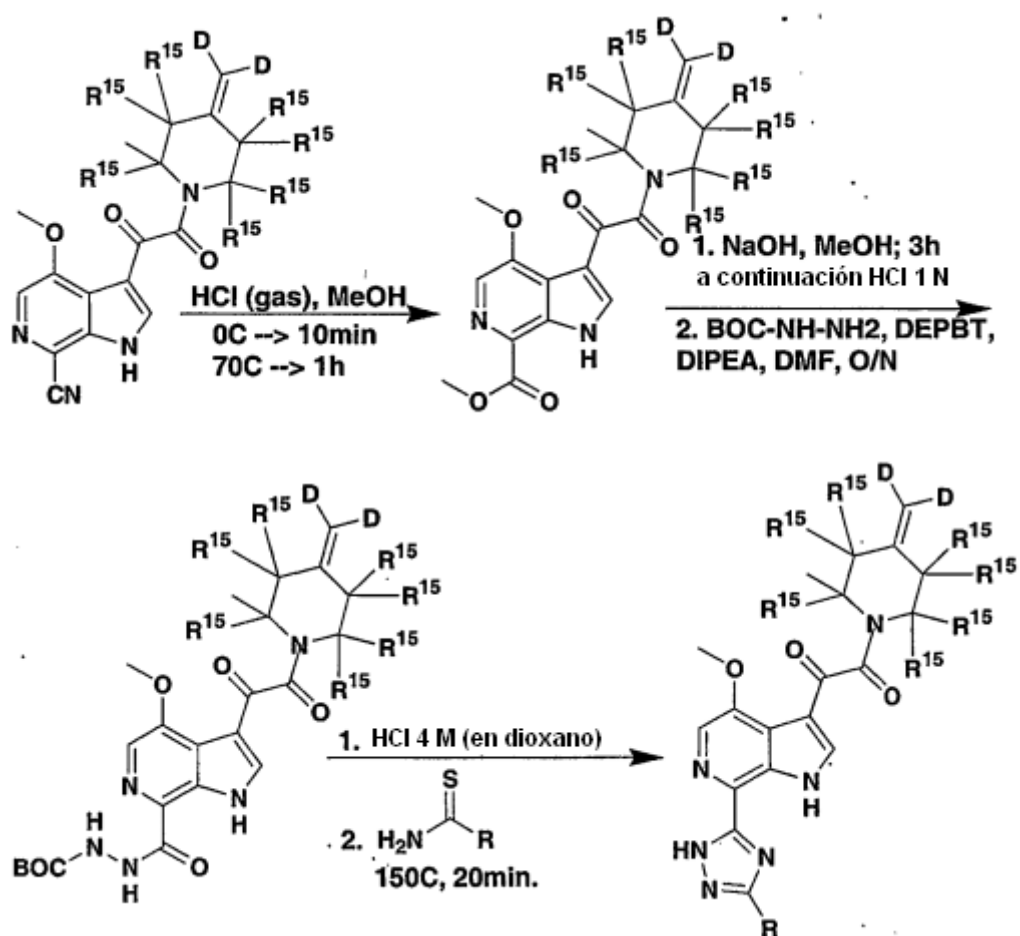
El Esquema ZC muestra un esquema general para sintetizar triazoles unidos a C del compuesto de fórmula I.

ESQUEMA ZC



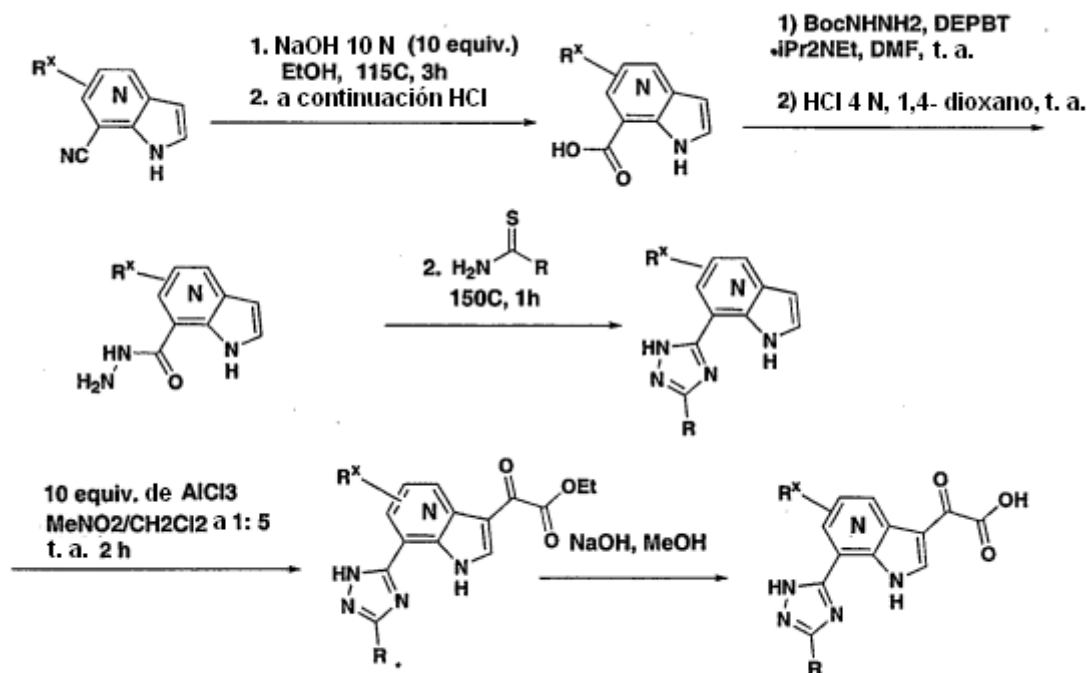
El Esquema ZD representa una versión más estrecha del Esquema ZC que se pretende que proporcione un ejemplo pero que no sea limitante. En ambos Esquemas ZD y ZC, R representa sustituyentes tal como se describe en las reivindicaciones de la invención que un químico con una experiencia habitual podría usar en la secuencia de reacción. Por ejemplo, alquilos sencillos y similares funcionarían bien.

5



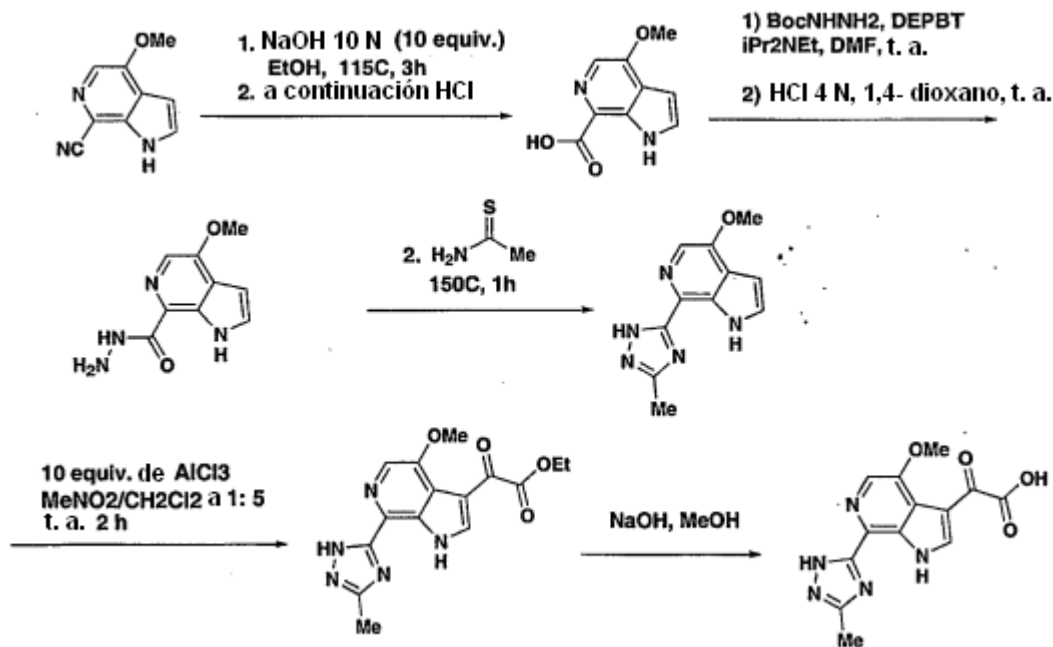
El Esquema ZE representa un procedimiento para preparar indoles y azaindoles sustituidos con C-triazol que a continuación se pueden acoplar con HWA usando la metodología convencional.

ESQUEMA ZE



R representa sustitución tal como se describe en las reivindicaciones de la invención.

El Esquema ZF proporciona un ejemplo más específico del Esquema ZE para ilustración.



Los compuestos de fórmula I en la que R₆ es O se preparan a partir los compuestos I en la que R₆ es ninguno mediante su agitación con 1 a 30 equivalentes de un ácido peroxibenzoico tal como ácido meta cloroperoxibenzoico, ácido trifluoroacetyl peroxibenzoico, ácido fluoroacético peroxibenzoico, o ácido meta nitro peroxibenzoico en un disolvente inerte tal como acetato de etilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, THF, o dioxano. Hasta fracturas normales que son ambientales pero para sustratos sensibles se pueden usar temperaturas más bajas y en algunos casos se pueden necesitar temperaturas ligeramente elevadas, hasta 50 °C para mejorar la velocidad de reacción. El ácido peroxiacético generado in situ a partir de ácido acético y peróxido de hidrógeno también puede encontrar uso. Los compuestos en los que R⁷ no es H se pueden preparar a partir de compuestos o compuestos intermedios en los que R es H a través de metodología convencional en conocida por los químicos orgánicos, es decir alquilación con haluros de alquilo, acilación con cloruros o anhídridos de ácido, reacción con cloroformatos de

- alquilo o con isocianatos o $C_1C(O)NR^{11}R^{12}$. En algunos casos puede ser ventajoso no usar base añadida y solamente un disolvente tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, THF, dioxano, piridina o DMF. En otros casos, una base de alquilamina tal como trietilamina o diisopropil etilamina en un disolvente tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, THF, o dioxano puede proporcionar la mejor reacción. En algunos casos la adición de DMAP a las reacciones anteriores podría resultar beneficios. En otros casos, la desprotonación del NH del indol con hidruro sódico, hidruro potásico, o bistrimetilsil acetamida de litio en THF, dioxano, o DMF puede ser necesaria antes de la adición del reactivo deseado para generar R^7 .

Experimental

Química

- 10 Todos los datos de Cromatografía Líquida (LC) se registraron en un aparato de cromatografía líquida LC-10AS de Shimadzu que usa un detector SPD-10AV de UV-Vis con los datos de Espectrometría de Masas (MS) determinados usando una Plataforma de Micromasas para LC en modo electronebulización.

Procedimiento de LC/MS (es decir, identificación de compuestos)

- | | | |
|----|-------------------------------|---|
| 15 | Columna A: | columna YMC ODS-A S7 de 3,0 x 50 mm |
| | Columna B: | Columna PHX-LUNA C18 de 4,6 x 30 mm |
| | Columna C: | columna XTERRA ms C18 de 4,6 x 30 mm |
| | Columna D: | columna YMC ODS-A C18 de 4,6 x 30 mm |
| | Columna E: | columna YMC ODS-A C18 de 4,6 x 33 mm |
| 20 | Columna F: | columna YMC C18 S5 de 4,6 x 50 mm |
| | Columna G: | columna XTERRA C18 S7 de 3,0 x 50 mm |
| | Columna H: | columna YMC C18 S5 de 4,6 x 33 mm |
| | Columna I: | columna YMC ODS-A C18 S7 de 3,0x50 mm |
| | Columna J: | columna XTERRA C-18 S5 de 4,6 x 50 mm |
| 25 | Columna K: | columna YMC ODS-A C18 de 4,6 x 33 mm |
| | Columna L: | columna Xterra MS C18 5uM de 4,6 x 30 mm |
| | Columna M: | columna XTERRA MS C-18 7u de 4,6 x 50 mm |
| | Gradiente: | Disolvente A al 100 %/Disolvente B al 0 % a Disolvente A al 0 %/Disolvente B al 100 % |
| | Tiempo de gradiente: | 2 minutos |
| 30 | Tiempo de mantenimiento: | 1 minuto |
| | Caudal: | 5 ml/min |
| | Detector de Longitud de onda: | 220 nm |
| | Disolvente A: | MeOH al 10 % / H ₂ O al 90 % / Ácido Trifluoroacético al 0,1 % |
| | Disolvente B: | H ₂ O al 10 % / MeOH al 90 % / Ácido Trifluoroacético al 0,1 % |

- 35 Los compuestos purificados por HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando en un sistema de HPLC preparativa automatizada LC-10A de Shimadzu.

Procedimiento de HPLC Preparativa (es decir, purificación de compuestos)

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

- | | | |
|----|-------------------------------|---|
| 40 | Disolvente A: | MeOH al 10 % / H ₂ O al 90 % / Ácido Trifluoroacético al 0,1 % |
| | Disolvente B: | H ₂ O al 10 % / MeOH al 90 % / Ácido Trifluoroacético al 0,1 % |
| | Columna: | columna YMC C18 S5 de 20 x 100 mm |
| | Detector de Longitud de onda: | 220 nm |

Procedimientos Generales y Ejemplo extraídos a partir de Aplicaciones análogas de oxoacetil piperazinamida

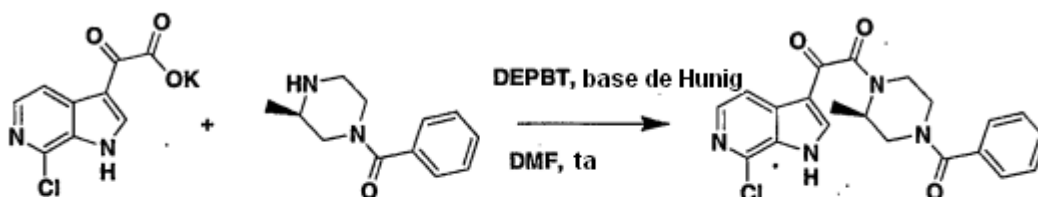
- 45 Los procedimientos que se describen en las referencias 93-95 y 106 son procedimientos a modo de ejemplo que se pueden aplicar para sintetizar los compuestos de fórmula I en la presente solicitud y los compuestos intermedios usados para sus síntesis. Las siguientes directrices son ilustrativas pero no limitantes.

- 50 Los procedimientos generales de Bartoli (bromuro de vinil Magnesio) para preparar indoles o azaindoles funcionalizados que se describen las solicitudes se pueden usar para preparar nuevos indoles o azaindoles a partir de los compuestos nitro aromáticos o heteroaromáticos apropiados para la presente solicitud. Por ejemplo, en el documento PCT/US02/00455, el procedimiento general para preparar el compuesto intermedio 2a (7-cloro-6-azaindol) a partir de 2-cloro-3-nitro piridina seco de considerar un procedimiento general e incluso condiciones que se pueden usar para preparar azaindoles para la presente solicitud. Esto debería ser evidente ya que se necesita la misma clase de compuestos intermedios para ambas invenciones. De forma análoga, el procedimiento general para

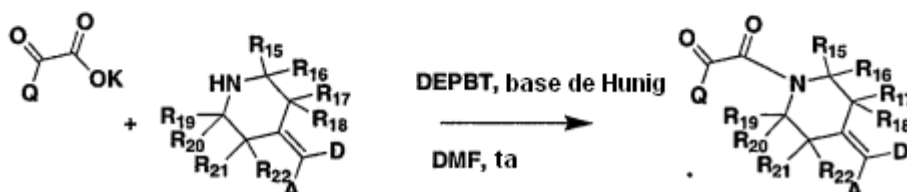
la misma solicitud para preparar el compuesto intermedio 3a, (7-Cloro-6azaindol-3-il) oxoacetato de metilo, proporciona detalles experimentales para realizar la Etapa B de los Esquemas 1-5 en la presente solicitud. De forma análoga, el procedimiento general para la misma solicitud para preparar el compuesto intermedio 4a (7-Cloro-6azaindol-3-il) oxoacetato de potasio, proporciona un ejemplo del procedimiento general para hidrolizar ésteres oxoacéticos (Etapa C de los Esquemas 1-5). Los procedimientos generales para realizar las mismas etapas en las series de indol se proporcionan en las referencias 93 y 95. Una preparación de reacción de Bartoli a modo de ejemplo de un indol funcionalizado se proporciona en la preparación del compuesto intermedio 1 del documento PCT/US01/20300 en la que la preparación de 4-fluoro-7-bromo-azaindol se describe a partir de 2-fluoro-5-bromonitrobenceno. Procedimientos posteriores para la preparación de los compuestos intermedios 2 y 3 describen procedimientos para añadir el oxoacetato de alquilo y a continuación para hidrólisis de éster para proporcionar la sal de carboxilato y a continuación el ácido carboxílico después de acidificación. Por tanto, la química que se describe en las solicitudes que se han incorporado anteriormente para preparar compuestos intermedios de azaindol e indol se puede aplicar obviamente ya que los compuestos deseados son los mismos.

Procedimientos para realizar el acoplamiento de los ácidos indol o azaindol oxoacético a piperazina amidas se describen en las referencias 93-95 y 106. Éstos también se pueden usar como procedimientos para preparar los piperidina alquenos de la presente invención tomando los procedimientos experimentales y sustituyendo una piperazina alqueno en lugar de la piperazina amida. Esto es posible porque ambos grupos tienen una amina libre con una actividad relativamente similar y ya que las otras porciones tanto de la piperazina benzamida como de la alqueniil piperidina son relativamente no reactivas a muchas condiciones, éstos se pueden instalar de forma similar. Por ejemplo, la preparación del compuesto intermedio 4 del documento PCT/US01/20300 y la preparación del compuesto intermedio 5a del documento PCT/US02/00455 describe acoplamientos de una piperazina benzamida o metil piperazina benzamida a un ácido indol o azaindol oxoacético o sal de carboxilato respectivamente. (El ácido o la sal se pueden usar indistintamente). Estos mismos procedimientos pueden usar directamente para la preparación de los compuestos de la presente invención por sustitución del piperidina alqueno deseado para las piperazina amidas usadas en aplicaciones anteriores.

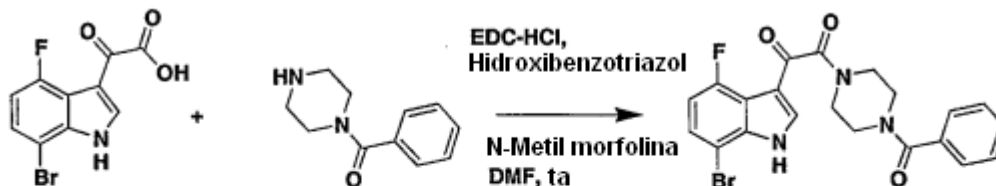
Preparación del compuesto intermedio 5a a partir del documento PCT/US02/00455



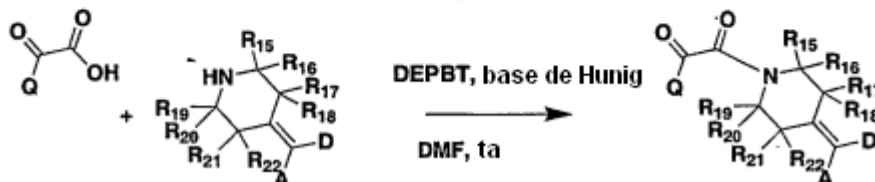
se puede usar como un procedimiento para



Preparación del compuesto intermedio 4 a partir del documento PCT/US01/20300

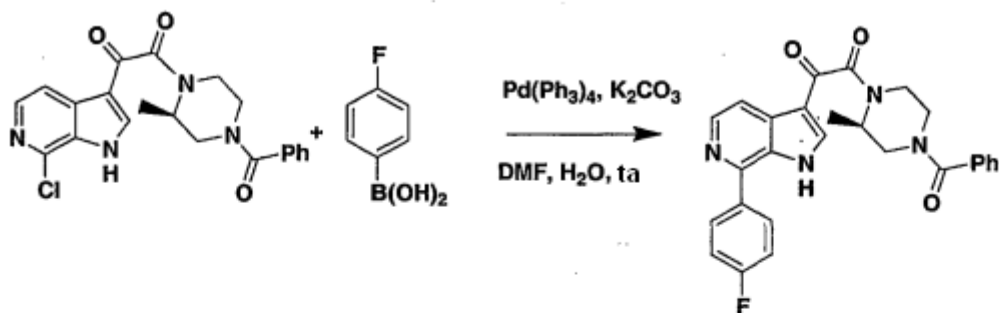


se puede usar como un procedimiento para

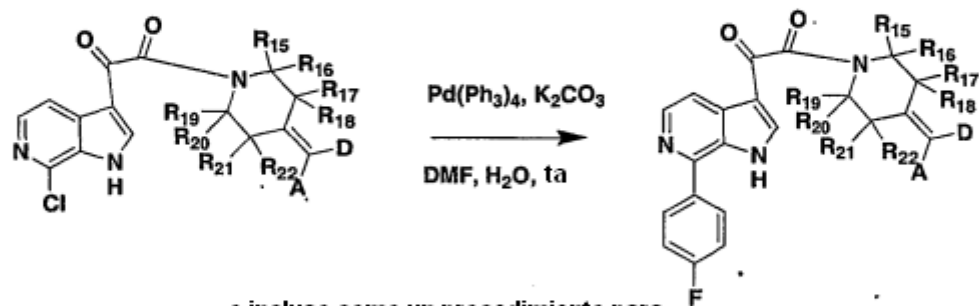


Una vez unido a través de un enlace de amida similar, los restos tanto de piperazina benzamidas como del piperidinil alqueno son relativamente inertes y por lo tanto las condiciones de reacción usadas para funcionalizar indoles o azaindoles en presencia de piperazina benzamidas son útiles para realizar las mismas transformaciones en presencia de los piperidina alquenos. Por lo tanto, los procedimientos y transformaciones que se describen en las referencias 93-95 y 106 que incluyen los procedimientos experimentales que describen procedimientos para funcionalizar el resto indol o azaindol en la serie de piperazina amida se pueden aplicar generalmente para construcción y funcionalización de los piperidina alquenos de la presente invención. Las mismas aplicaciones describen procedimientos generales y preparaciones específicas para obtener reactivos de estannano y ácido borónico usados para sintetizar los compuestos de fórmula I.

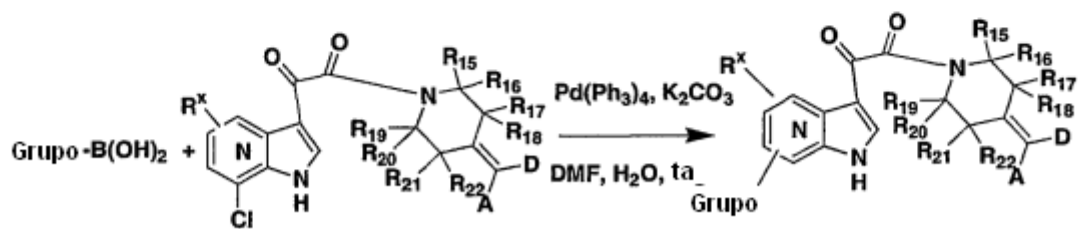
Preparación del Ejemplo 1 a partir del documento PCT/US02/00455
Procedimiento habitual de acoplamiento de Boro/paladio



se puede usar como un procedimiento para



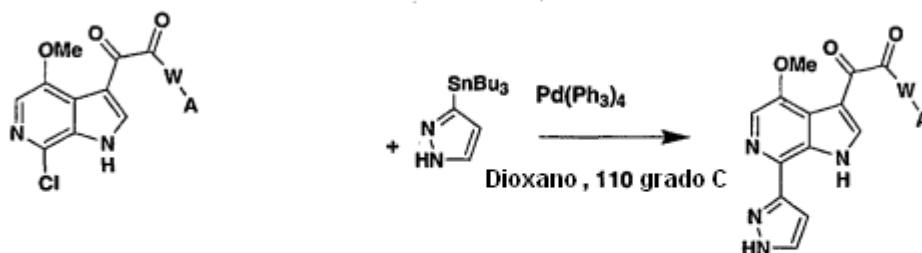
o incluso como un procedimiento para



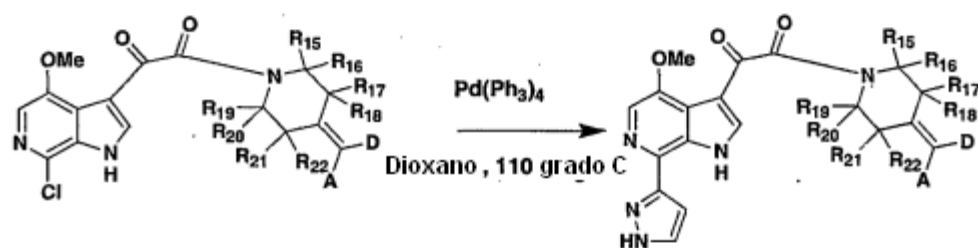
indol o azaindol funcionalizado

en el que R^x es tal como se ha descrito para el Esquema 7

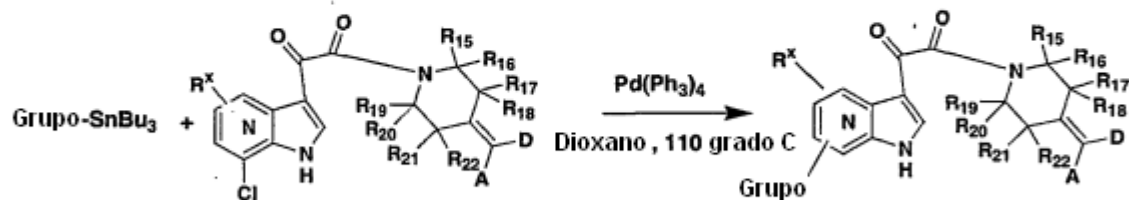
Preparación del Ejemplo 39 a partir del documento PCT/US02/00455
Un ejemplo del procedimiento de acoplamiento habitual de estannano/paladio



se puede usar como un procedimiento para



o incluso como un procedimiento para



indol o azaindol funcionalizado

en el que R^x es tal como se ha descrito para el Esquema 7

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

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



se puede usar como un procedimiento para



o incluso como un procedimiento para



indol o azaindol funcionalizado

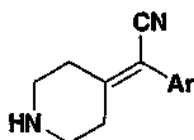
en el que R^x es tal como se ha descrito para el Esquema 7

Procedimientos Generales y Preparación de Ejemplos Seleccionados:

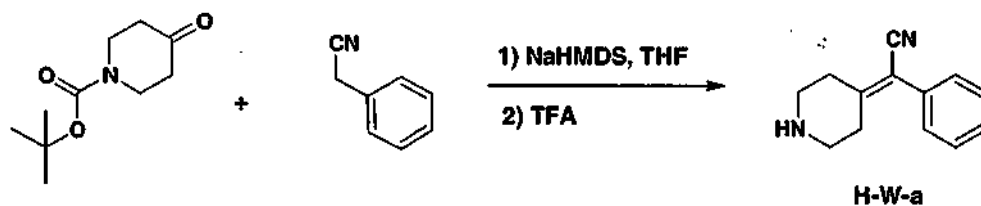
A. Procedimiento general para la preparación de piperidinas 4-sustituidas:

Procedimiento I-A: Preparación de compuestos intermedios con la siguiente subestructura

5



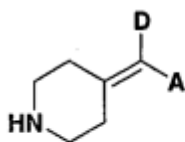
Ejemplo del Procedimiento 1 - Preparación del compuesto intermedio **H-W-a** (En el que H es hidrógeno, W corresponde a la reivindicación 1 y a es un identificador para los compuestos intermedios)



NaHMDS (3 ml, 1 M en THF) se añadió a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (500 mg) y cianuro de bencilo (352 mg) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 12 horas antes de su inactivación con MeOH (2 ml).

- 5 Después de retirar los disolventes al vacío, el residuo se cargó con 5 ml de TFA y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. A continuación, TFA se retiró al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado (20 ml) y EtOAc (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto del compuesto intermedio **H-W-a**, que se usó en las reacciones adicionales sin purificación alguna.

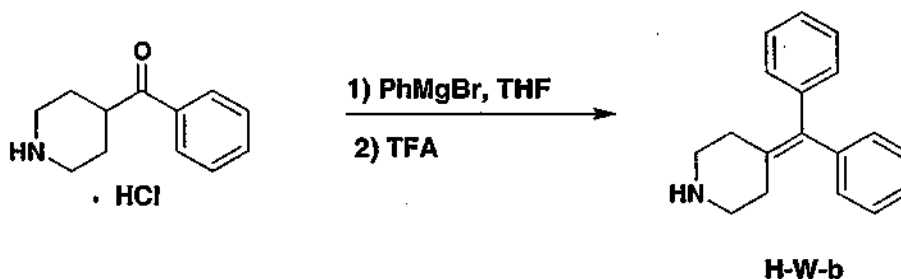
- 10 **Procedimiento I-B:** Preparación de compuestos intermedios con la siguiente subestructura



D = grupo fenilo o heteroarilo

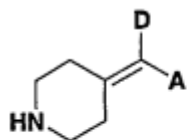
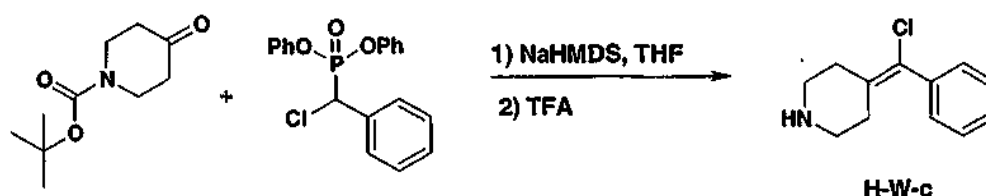
A = tal como se define para compuestos de Fórmula I

Ejemplo del Procedimiento 2 - Preparación de compuesto intermedio H-W-b



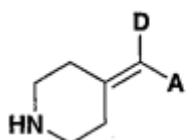
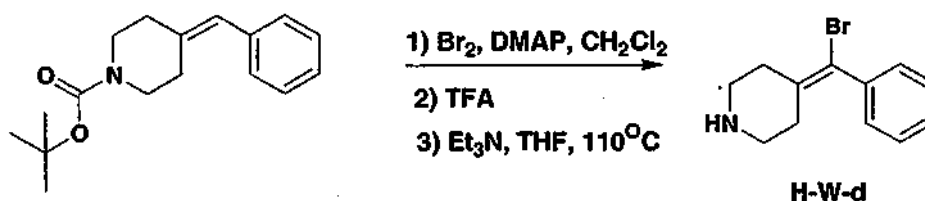
- 15 PhMgI (3 ml, 3 M en THF) se añadió a una solución de clorhidrato de 4-benzoylpiperidina (200 mg) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 12 horas antes de su inactivación con MeOH (2 ml).

- 20 Después de retirar los disolventes al vacío, el residuo se cargó con 5 ml de TFA y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. A continuación, TFA se retiró al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado (20 ml) y EtOAc (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto de **H-W-b**, que se usó en las reacciones adicionales sin purificación alguna.

Procedimiento I-C: Preparación de compuestos intermedios con la siguiente subestructura**D = F, Cl, Br****A = tal como se define para compuestos de Fórmula I****Ejemplo del Procedimiento 3 - Preparación de compuesto intermedio H-W-c****H-W-c**

NaHMDS (0,84 ml, 1 M en THF) se añadió a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (139 mg) y (α -Clorobencil)fosfonato de difenilo (250 mg) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 12 horas antes de su inactivación con MeOH (2 ml).

Después de retirar los disolventes al vacío, el residuo se cargó con 5 ml de TFA y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. A continuación, TFA se retiró al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ saturado (20 ml) y EtOAc (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto de **H-W-c**, que se usó en las reacciones adicionales sin purificación alguna.

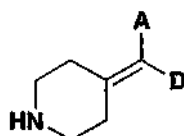
Procedimiento I-D: Preparación de de compuestos intermedios con la siguiente subestructura**D = Cl, Br, I****A = tal como se define para compuestos de Fórmula I****Ejemplo del Procedimiento 4 - Preparación de compuesto intermedio H-W-d****H-W-d**

Bromo (0,21 ml) y DMAP (535 mg) se añadieron a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (1 g) en CH₂Cl₂ seco (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 12 horas antes de ser añadido con MeOH (2 ml).

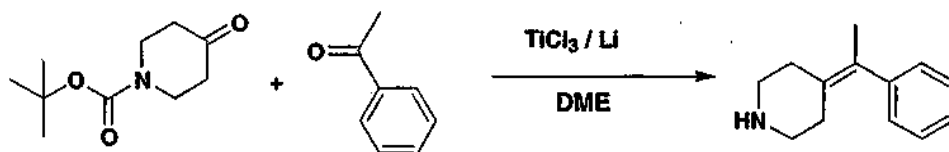
Después de retirar los disolventes al vacío, el residuo se cargó con 20 ml TFA y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. A continuación, TFA se retiró al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO_3 saturado (50 ml) y EtOAc (20 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se filtró y se concentró para proporcionar un residuo.

- 5 El residuo se disolvió a continuación en una solución mixta de THF (20 ml) y trietilamina (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se calentó hasta 110 °C durante 12 horas. Después de enfriamiento, los disolventes se retiraron para proporcionar un producto en bruto de **H-W-d**, que se usó en las reacciones adicionales sin purificación alguna.

10 **Procedimiento I-E: Preparación de compuestos intermedios con la siguiente subestructura a través de reacciones de McMurry**



Ejemplo del Procedimiento 5 - Preparación de compuesto intermedio H-W-003

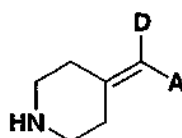


- 15 Tricloruro de titanio (5 g) y DME (60 ml) se añadieron a un matraz (250 ml) que se rellenó con nitrógeno. El litio (0,72 g) se atacó químicamente hasta resplandor en metanol, se lavó rápidamente en éter de petróleo, y se cortó en quejas pequeñas directamente en la suspensión agitada. La mezcla se calentó a reflujo durante tres horas.

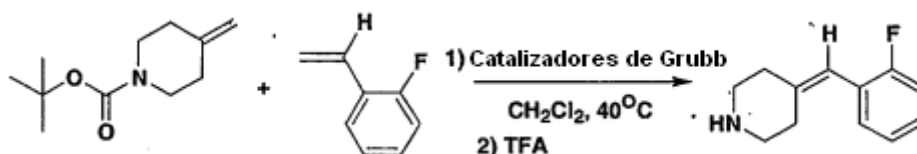
- 20 La suspensión de color negro se enfrió a continuación a temperatura ambiente, y N-Boc-piperidin-4-ona (755 mg) y acetofenona (455 mg) disueltas en DME (20 ml) se sometió a ésta. Y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas.

- 25 Se añadió solución saturada de Na_2CO_3 (30 ml) y agua (20 ml) en la mezcla de reacción después de enfriar la a temperatura ambiente. Los compuestos insolubles se retiraron por filtración. Las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase acuosa se extrajo a continuación con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 . La retirada de disolventes proporcionó un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado H-W-003 (410 mg).

Procedimiento I-F: Preparación de compuestos intermedios con la siguiente subestructura a través de metátesis

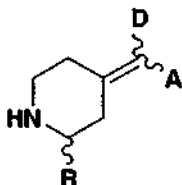


30 **Ejemplo del Procedimiento 6 - Preparación de compuesto intermedio H-W-k**

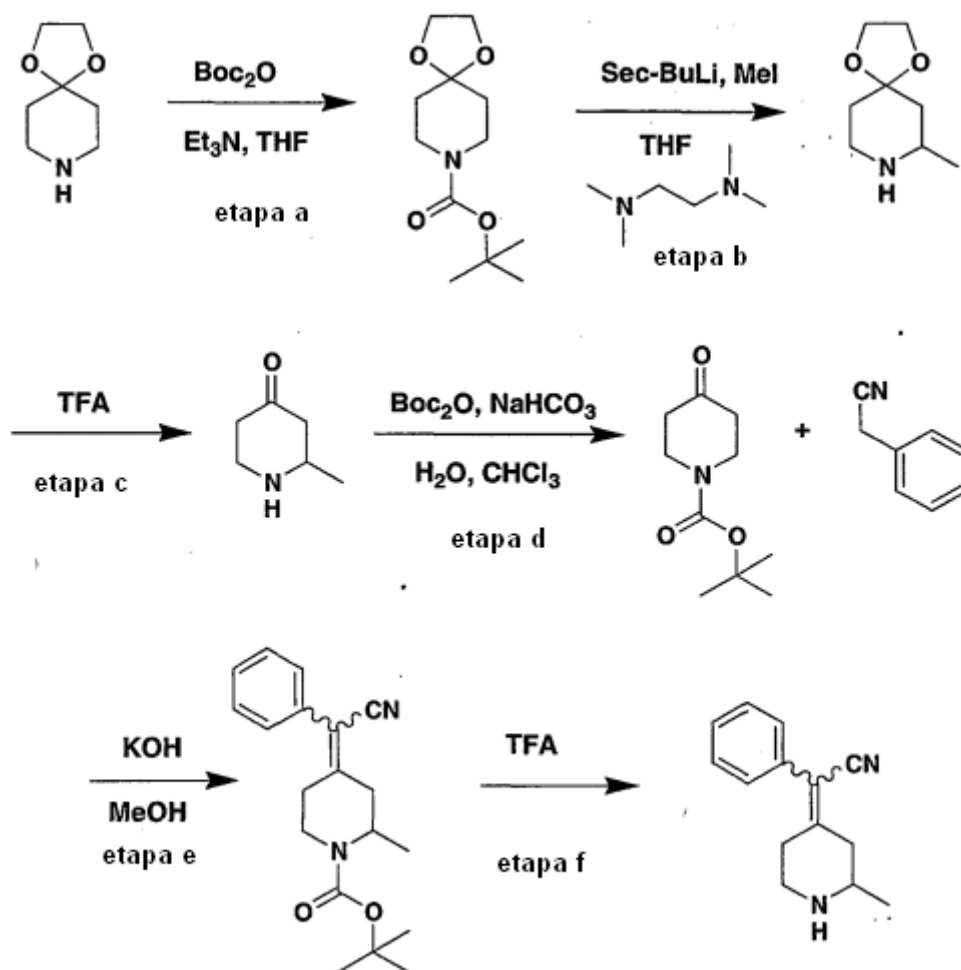


El catalizador de Grubb se añadió en una solución de N-Boc-4-metilenpiperidina (100 mg) y 1-fluoro-2-vinil-benceno (123 mg) en cloruro de metileno (10 ml). Después de calentar la reacción a 40 °C durante 10 horas, TFA (2 ml) se sometió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante otras 10 horas. Los disolventes se retiraron al vacío para dar un residuo, que se pudo purificar usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu.

Procedimiento I-G: Preparación de compuestos intermedios con la siguiente subestructura



Ejemplo del Procedimiento - Preparación de compuesto intermedio H-W-x



etapa a

Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (80 g) en THF (200 ml) se añadió gota a gota en una solución de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (50 g) y trietilamina (66,8 ml) en THF (500 ml) durante más de una hora. Después de agitar la reacción a continuación a temperatura ambiente durante tres horas, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (600 ml) y la solución orgánica resultante se lavó posteriormente con agua (300 ml), NaHCO₃ al 5 % (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó a continuación sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar producto bruto (93 g) que se llevó a la etapa b sin purificación.

etapa b

- 5 sec-Butil litio (1,3 M en ciclohexano, 168 ml) se añadió en una solución del producto en bruto obtenida en la etapa a y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (55,3 ml) en THF (1000 ml) gota a gota a -78 °C durante más de dos horas y Mel (43 ml) se añadió cuatro horas más tarde a esta temperatura. Después de calentar la reacción hasta una temperatura ambiente durante 12 horas, se inactivó con agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 500 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado (42 g).

etapa c

- 10 TFA (132 ml) se añadió al producto (27 g) obtenido en la etapa b a 0 °C, seguido de una adición de agua (3 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de retirar los disolventes al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y éter (60 ml). La suspensión se dejó en un congelador durante dos horas. Y la filtración final dio 2-metil-4-piperidona (16,5 g).

etapa d

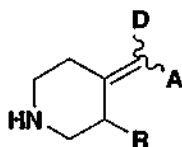
- 15 Una mezcla de 2-metil-4-piperidona (16,3 g), NaHCO₃ (9,5 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (17,4 g) en agua (50 ml) y CHCl₃ (125 ml) se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. A continuación se añadieron 40 ml de agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (4 x 30 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar la N-Boc-2-metil-4-piperidona (13,3 g).

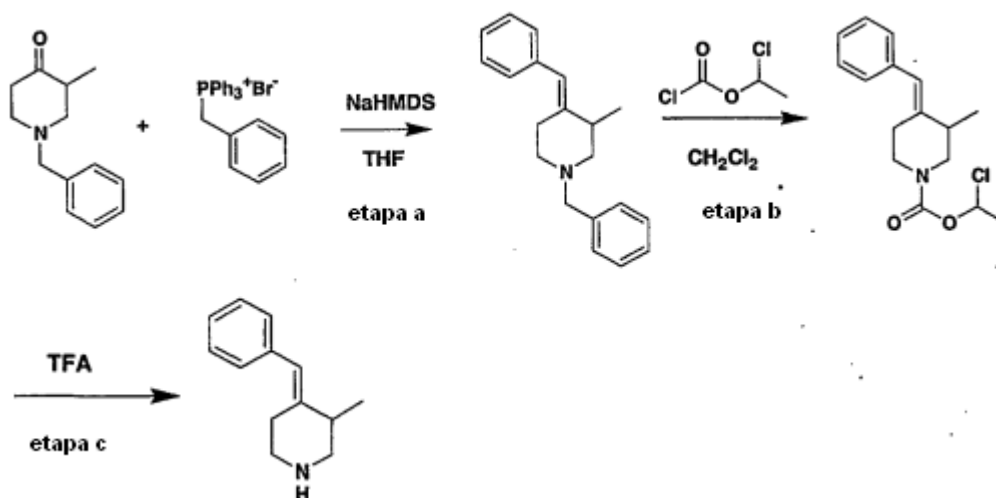
etapa e

- 20 Cianuro de bencilo (2,75 g) y N-Boc-2-metil-4-piperidona (5 g) se añadieron en una solución de KOH (3,52 g) en MeOH (23 ml) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 4,5 horas. A continuación, los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con agua y se concentró para proporcionar otro residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar los productos deseados (5,5 g).

25 **etapa f**

- 30 A una solución agitada del producto (5,5 g) obtenido en la etapa e en cloruro de metileno (40 ml) se añadió TFA (17,6 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante dos horas antes de retirar los disolventes al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Después de ajustar el pH a 10, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el producto deseado (2,7 g), que llevó a la siguiente etapa con purificación.

Procedimiento I-H: Preparación de compuestos intermedios con la siguiente subestructura

Ejemplo de Procedimiento 8 - Preparación de compuesto intermedio H-W-y**etapa a**

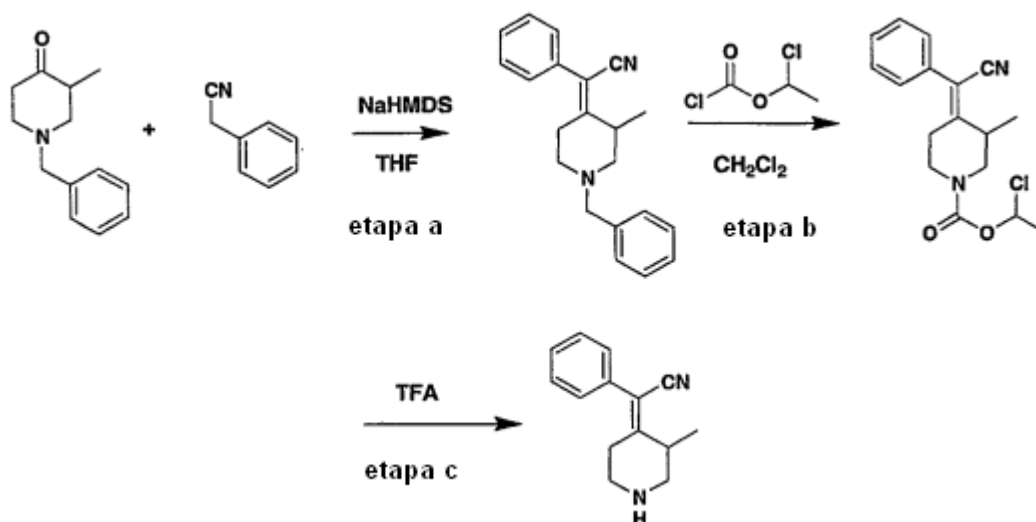
- 5 NaHMDS (1 M en THF, 6,4 ml) se añadió en una solución de 1-bencil-3-metil-4-piperidona (1 g) and bencilo bromuro de trifenilfosfonio (2,56 g) en THF a temperatura ambiente y la reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases orgánica y acuosa se separaron a continuación y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml)). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar un residuo que se llevó a la siguiente etapa con purificación.

10 **etapa b**

El residuo (200 mg) obtenido a partir de la etapa anterior se disolvió en una solución de cloroformato de 1-cloroetilo (1 ml) en cloruro de metileno (20 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. La retirada de disolventes al vacío proporcionó un residuo.

etapa c

- 15 El residuo obtenido en la etapa b se disolvió en TFA (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 12 horas. La concentración siguiente vacío proporcionó un residuo que se usó en reacciones adicionales sin purificación.

Ejemplo de Procedimiento 9 - Preparación de compuesto intermedio H-W-z

etapa a

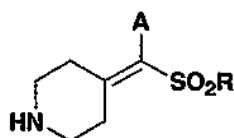
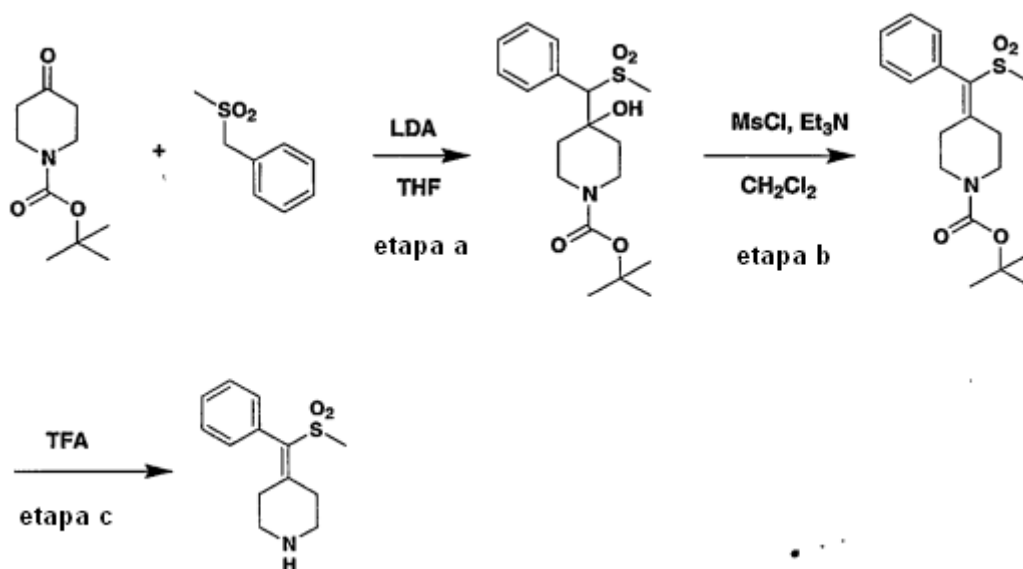
NaHMDS (1 M en THF, 6,4 ml) se añadió en una solución de 1-bencil-3-metil-4-piperidona (1 g) y cianuro de bencilo (0,68 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases orgánica y acuosa se separaron a continuación y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar un residuo que se llevó a la siguiente etapa con purificación.

etapa b

El residuo (200 mg) obtenido a partir de la etapa anterior se disolvió en una solución de cloroformato de 1-cloroetilo (1 ml) en cloruro de metileno (20 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. La retirada de disolventes al vacío proporcionó un residuo.

etapa c

El residuo obtenido en la etapa b se disolvió en TFA (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 12 horas. La concentración siguiente al vacío proporcionó un residuo que se usó en reacciones adicionales sin purificación.

Procedimiento I-I: Preparación de compuestos intermedios con la siguiente subestructura**Ejemplo de Procedimiento 10 - Preparación de compuesto intermedio H-W-004****etapa a**

Una solución de LDA (2 M en THF, 13,8 ml) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de bencil metil sulfona (4,27 g) en THF (25 ml) a -30°C . La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante una hora antes de añadir N-Boc-4-piperidona (5 g) en THF (20 ml) gota a gota. Después de una hora y media, la reacción se inactivó con HCl 1 N (28 ml). La solución se extrajo con éter (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se concentró para proporcionar un residuo que se usó en la etapa b sin purificación.

etapa b

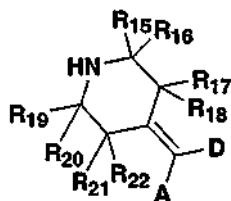
MsCl (8 ml) se añadió a una solución enfriada con hielo del residuo obtenido en la etapa a y trietilamina (20 ml) en cloruro de metileno (150 ml) durante 15 minutos. La reacción se calentó a continuación a reflujo durante tres horas. Después de retirar los disolventes al vacío, se añadió solución saturada de NaHCO_3 (150 ml) se añadió y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 ,

se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado (3,1 g).

etapa c

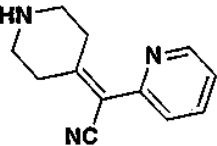
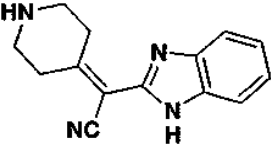
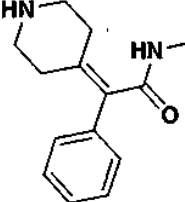
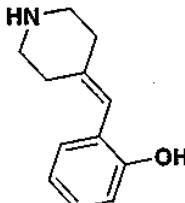
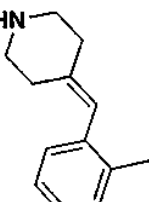
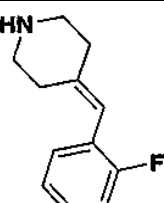
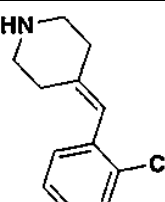
El producto obtenido en la etapa b (2 g) se disolvió en TFA (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar los disolventes al vacío, se añadió solución saturada de NaHCO_3 para ajustar el pH a 8. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Después de ajustar el pH de la solución acuosa a 10, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se concentró para proporcionar un residuo (1,4 g) que se usó en reacciones adicionales sin purificación.

10 Caracterización de los compuestos intermedios con la siguiente subestructura:

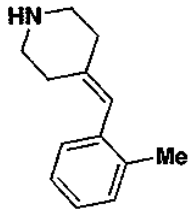
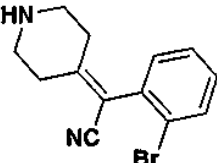
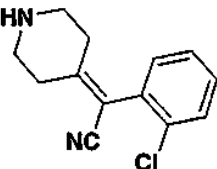
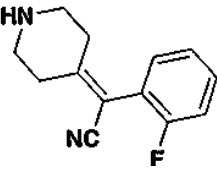
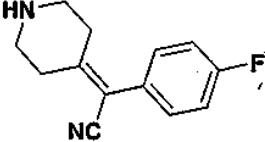
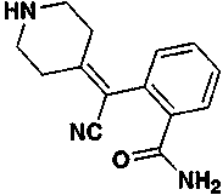
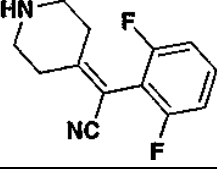


Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+M) ⁺ Observ. Y Tiempo de Retención
H-W-a		I-A	199,12	199,15 Rf = 0,88 min (columna C)
H-W-b		I-B	250,16	250,27 Rf = 1,35 min (columna C)
H-W-c		I-C	208,09	208,19 Rf = 1,34 min (columna C)
H-W-d		I-D	252,04	252,15 Rf = 1,31 min (columna C)
H-W-e		*		

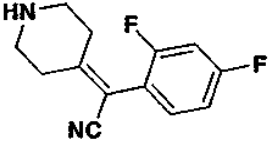
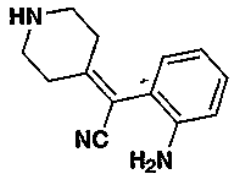
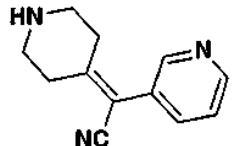
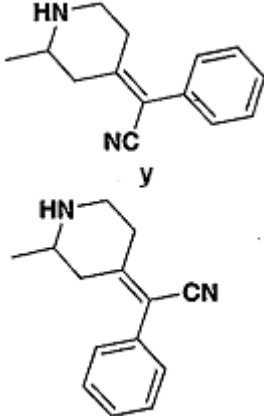
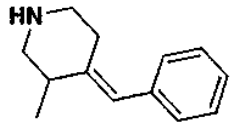
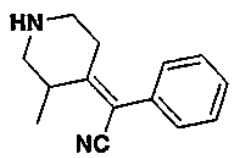
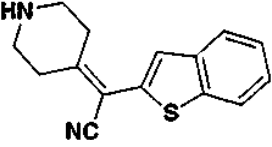
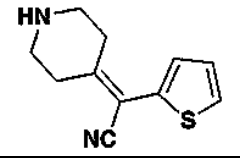
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+M)+ Observ. Y Tiempo de Retención
H-W-f		I-A	200,12	200,11 Rf = 0,41 min (columna L)
H-W-g		I-A	239,13	239,11 Rf = 0,60 min (columna L)
H-W-h		I-A (LDA usada como base)	231,15	231,15 Rf = 0,71 min (columna L)
H-W-i		I-C	190,12	190,13 Rf = 0,80 min (columna L)
H-W-j		I-C o I-F	188,14	188,18 Rf = 1,18 min (columna L)
H-W-k		I-F	192,12	192,17 Rf = 1,03 min (columna L)
H-W-1		I-F	208,09	208,13 Rf = 1,18 min (columna L)

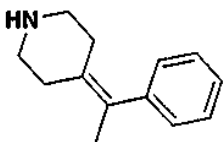
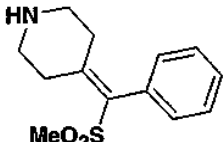
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+M)+ Observ. Y Tiempo de Retención
H-W-m		I-C o I-F	188,14	188,16 Rf = 1,17 min (columna L)
H-W-n		I-A	277,03	277,06 Rf = 1,01 min (columna L)
H-W-o		I-A	233,08	233,10 Rf = 0,97 min (columna L)
H-W-p		I-A	217,11	217,14 Rf = 0,76 min (columna L)
H-W-q		I-A	217,11	217,14 Rf = 0,89 min (columna L)
H-W-r		I-A	242,13	242,16 Rf = 0,51 min (columna L)
H-W-s		I-A	251,08	251,07 Rf = 0,93 min (columna L)
H-W-t		I-A	235,10	235,11 Rf = 0,71 min (columna L)

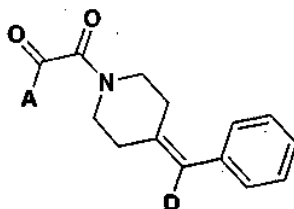
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+M)+ Observ. Y Tiempo de Retención
H-W-u		I-A	235,10	235,11 Rf = 0,91 min (columna L)
H-W-v		I-A	214,13	214,16 Rf = 0,50 min (columna L)
H-W-w		I-A	200,12	200,20 Rf = 0,38 min (columna L)
H-W-x		I-G	213,14	213,24 Rf = 0,83 min (columna M)
H-W-y		I-H	188,14	188,12 Rf = 1,15 min (columna L)
H-W-z		I-H	213,14	213,14 Rf = 0,97 min (columna L)
H-W-001		I-A	255,10	255,09 Rf = 1,13 min (columna L)
H-W-002		I-A	205,08	205,12 Rf = 0,74 min (columna L)

(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+M)+ Observ. Y Tiempo de Retención
H-W-003		I-E	188,14	188,38 Rf = 1,53 min (columna G)
H-W-004		I-I	252,11	252,20 Rf = 0,53 min (columna M)
*El compuesto se preparó retirando el grupo grupo protector tBoc a partir de N-BOC-4-FENILMETILEN PIPERIDINA disponible en el mercado que se puede adquirir en Arch Corporation, New Brunswick, NJ. Alternativamente, la preparación de la base libre o la sal de clorhidrato se ha descrito en la bibliografía de la patente: Base libre: Fujita, Kazushi; Murata, Shinobu; Kawakami, Hajime.1999, Documento JP 11001481 A2 Sal de clorhidrato: Kato, Kaneyoshi; Terauchi, Jun; Suzuki, Nobuhiro; Takekawa, Shiro. Sol. Int. PCT (2001), documento WO 0125228 A1.				

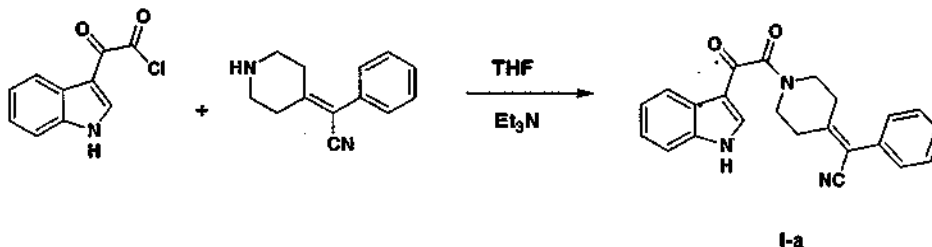
B. Procedimiento general para la preparación de los productos finales con la siguiente subestructura:



5

Procedimiento F-A: Preparación de estructuras en la reivindicación I a partir de cloruro de acilo

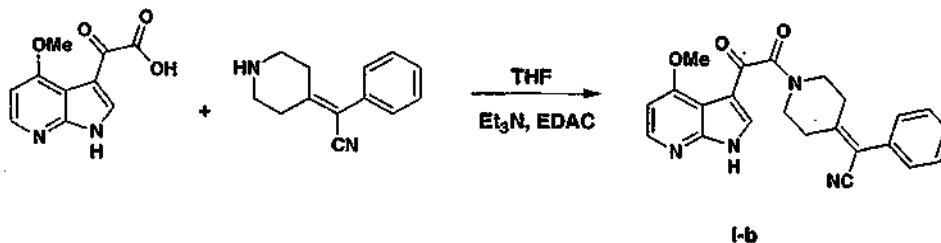
Ejemplo 1 - Preparación del compuesto I-a



10 El compuesto intermedio **H-W-a** (160 mg, bruto) y cloruro de indolo-3-glioxililo (100 mg) se disolvieron en una solución mixta de THF (10 ml) y trietilamina (1 ml). Después agitar la reacción durante 11 horas, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para dar el compuesto **I-a** (6,3 mg).

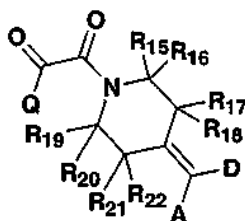
Procedimiento F-B: Preparación de estructuras en la reivindicación I a partir de ácido

Ejemplo 2 - Preparación del compuesto I-b



5 El compuesto intermedio **H-W-a** (235 mg, bruto), ácido 7-azaindolo-3-glioxílico (200 mg, Wang y col., patente de Estados Unidos 6476034 (documento WO 01/62255) referencia 94) y EDAC (280 mg) se disolvieron en una solución mixta de THF (10 ml) y trietilamina (1 ml). Después de la reacción se agitó durante 11 horas, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para dar el compuesto **I-b** (2,9 mg).

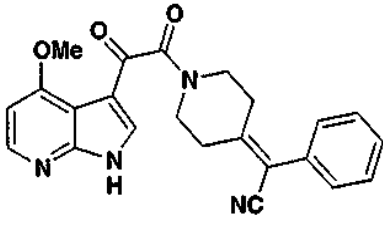
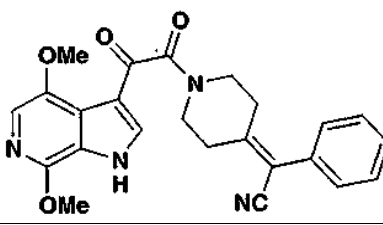
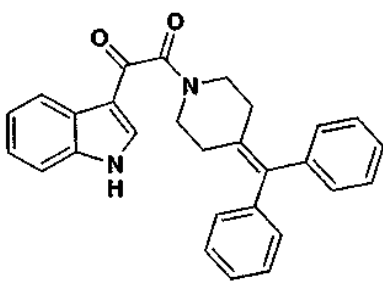
Caracterización de los compuestos finales de fórmula I con la siguiente fórmula:



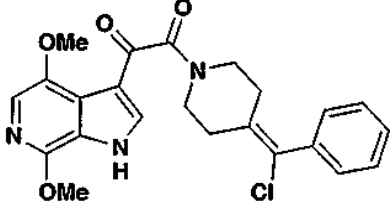
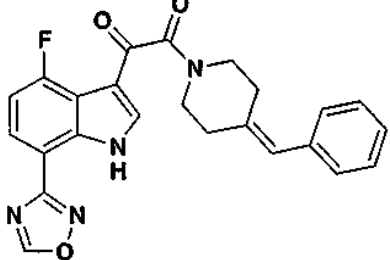
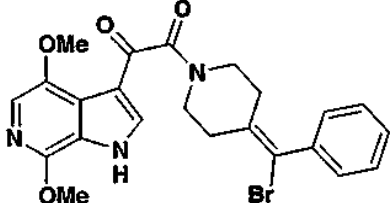
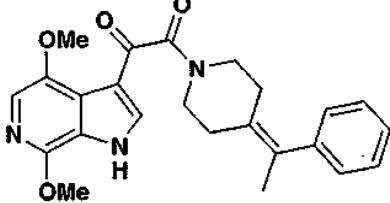
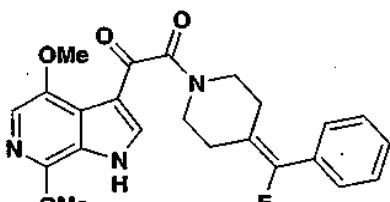
10

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
1a Ejemplo 1		F-A	370,16	370,33 min Rf = 1,63 min (columna C)

(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
Ib Ejemplo 2		F-B	401,16	401,23 Rf = 1,40 min (columna K) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 (m, 2H), 7,44 (m, 5H), 6,90 (m, 1H), 3,95 (s, 1,5H), 3,93 (s, 1,5H), 3,81 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 3,64 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 3,54 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 3,37 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 2,87 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 2,72 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 2,55 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 2,44 (t, 1H, J = 5,5 Hz)
Ic Ejemplo 3		F-B	431,17	431,12 Rf = 1,57 min (columna K)
Id Ejemplo 4		F-A	421,19	421,34 Rf = 2,17 min (columna J) RMN ¹ H (500 MHz,) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,37-7,08 (m, 12H), 3,68 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,40 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,40 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,24 (t, 2H, J = 5,5 Hz)

(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
le Ejemplo 5		F-B	440,14	440,10 Rf = 1,82 min (columna L)
lf Ejemplo 6		F-A (ⁱ Pr ₂ NEt usado, Comienzo % de B = 20, Tiempo de Gradiente = 8 min, Caudal = 40 ml/min, columna Xterra MS C-18 5 uM de 30 x 100 mm)	431,44	431,09 Rf = 2,53 min (columna G) Tiempo de Gradiente = 3 min Caudal = 4 ml/min)
lg Ejemplo 7		F-B	484,09	483,98 Rf = 1,83 min (columna L)
lh Ejemplo 8		F-B	420,19	420,17 Rf = 1,74 min (columna G) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,18 (ss, 1H), 7,24 (m, 6H), 4,12 (s, 3H), 3,77-2,14 (m, 8H), 1,98 (ss, 3H)
li Ejemplo 9		F-B	424,17	424,11 Rf = 1,69 min (columna G) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,42 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,31 (m, 6H), 4,37 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,76 - 2,38 (m, 8H)

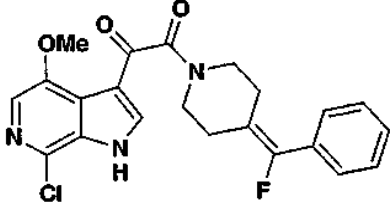
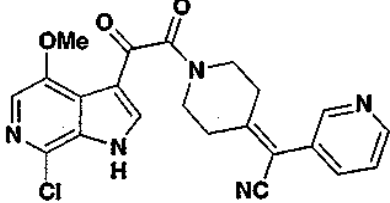
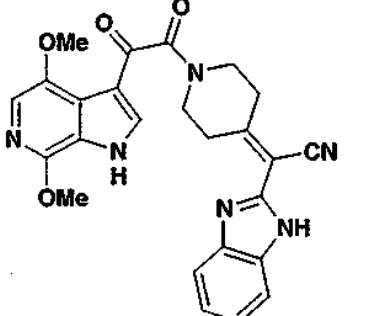
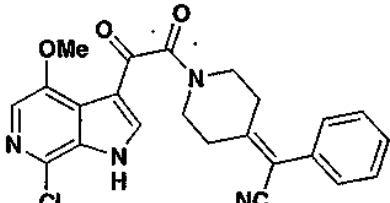
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
Ij Ejemplo 10		F-B	394,16	394,12 Rf = 1,50 min (columna G) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,39 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,80 - 2,40 (m, 8H)
Ik Ejemplo 11		F-B	454,14	454,09 Rf = 1,50 min (columna L)
Il Ejemplo 12		F-B	484,15	454,21 Rf = 1,19 min (columna L)
Im Ejemplo 13		F-B	406,18	406,28 Rf = 1,69 min (columna L)
In Ejemplo 14		F-B	381,16 (M+Na) ⁺	381,47 Rf = 1,97 min (columna C)
Io Ejemplo 15		F-B	406,15 (M+Na) ⁺	406,47 Rf = 1,65 min (columna C)

(continuación)

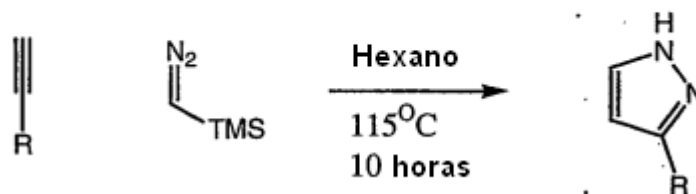
Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
Ip Ejemplo 16		F-B	415,18	415,12 Rf = 1,38 min (columna L)
Iq Ejemplo 17		F-B	445,19	445,54 Rf = 1,22 min (columna L)
Is Ejemplo 18		F-B	432,17	432,10 Rf = 1,10 min (columna G) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,62 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,78 - 2,71 (m, 8H)
It Ejemplo 19		F-B	402,16	402,08 Rf = 0,91 min (columna G)
Iu Ejemplo 20		F-B	436,12	436,07 Rf = 1,16 min (columna G) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,67 (d, 1/2H, J = 7,5 Hz), 8,62 (d, 1/2H, J = 7,5 Hz), 8,34 (s, 1/2H), 8,31 (s, 1/2H), 8,00 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,63 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 - 2,73 (m, 8H)

(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
Iv Ejemplo 21		F-B	428,12	428,05 Rf = 1,72 min (columna G)
Iw Ejemplo 22		F-B	436,12	436,13 Rf = 0,98 min (columna L)
Ix Ejemplo 23		F-B	471,18	471,48 Rf = 1,18 min (columna C)
Iy Ejemplo 24		F-B	435,12	435,13 Rf = 1,54 min (columna L)

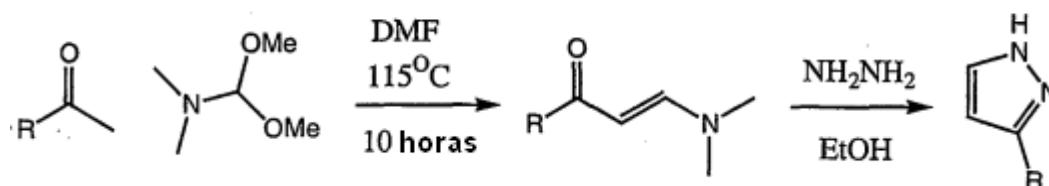
Procedimientos generales para la preparación de pirazoles

Se pueden preparar pirazoles 3-sustituídos a través de las siguientes rutas:

Ruta P-A

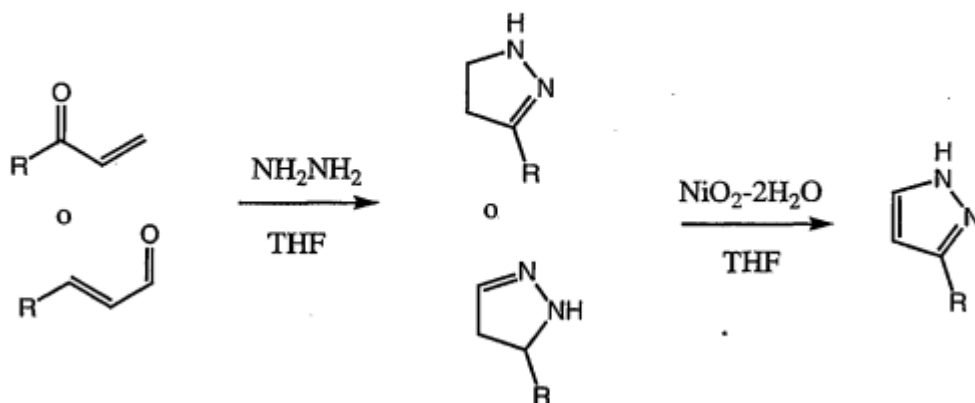
5

Alquino (1 equiv.) se disolvió en una solución 2 M de diazometano (5-10 equiv.) en hexano y la mezcla resultante se calentó a 110-115 °C durante 12 horas. Después de inactivar la reacción con MeOH, la retirada de disolventes proporcionó un residuo que se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna.

Ruta P-B

Metil cetona (1 equiv.) se añadió en una solución de dimetoxi-DMF (5-10 equiv.) en DMF y la mezcla resultante se calentó a 110-115 °C durante 12 horas. Los disolventes se retiraron a continuación al vacío para proporcionar un residuo.

- 5 El residuo anterior se mezcló con hidrazina (5-10 equiv.) en etanol y la reacción se mantuvo reflujo durante 12 horas. La retirada de disolventes al vacío dio un residuo, que se llevó a realizaciones adicionales sin purificación.

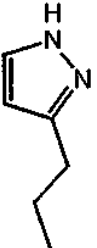
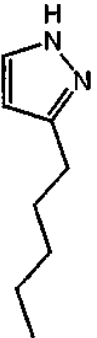
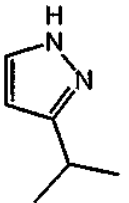
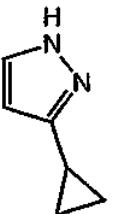
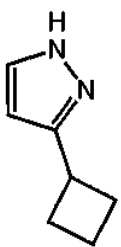
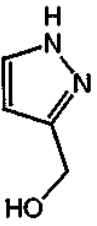
Ruta P-C

- 10 Hidrazina (10-20 equiv.) se añadió en una solución de alquenoona o alquenal (1 equiv.) en THF y la mezcla resultante se calentó a 110-115 °C durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, un exceso de NiO₂·2H₂O (5-10 equiv.) se añadió a continuación en la mezcla de reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 horas. A continuación los materiales insolubles se retiraron por filtración y la concentración al vacío proporcionó un residuo que se usó en las reacciones adicionales sin purificación.

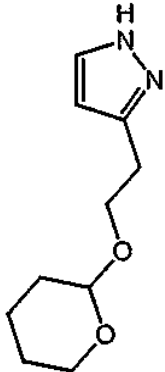
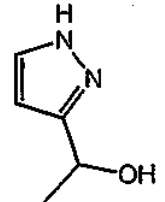
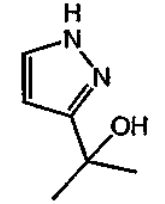
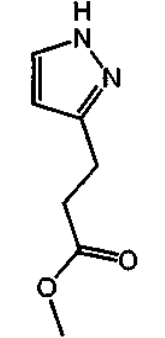
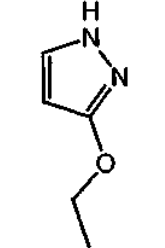
Tabla XX Preparación de Pirazoles

Compuesto [#]	Estructura	Procedimiento Usado	HPLC R _f (columna) / MS (M+H) ⁺ o (M+Na) ⁺
Pirazol-001		P-A	0,35 min (columna L)

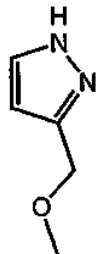
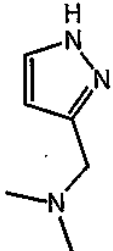
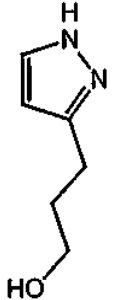
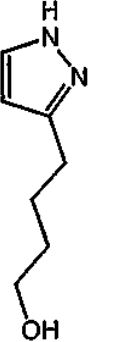
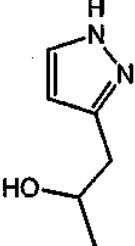
(continuación)

Compuesto [#]	Estructura	Procedimiento Usado	HPLC R _f (columna) / MS (M+H) ⁺ o (M+Na) ⁺
Pirazol-002		P-A	0,59 min (columna L)
Pirazol-003		P-A	1,07 min (columna L) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 139,12 Encontrado 139,18
Pirazol-004		P-A, P-B, P-C	0,53 min (columna L)
Pirazol-005		P-B	0,48 min (columna L)
Pirazol-006		P-A	0,63 min (columna L)
Pirazol-007		P-A	0,21 min (columna G)

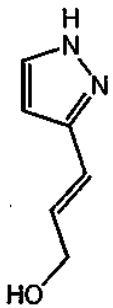
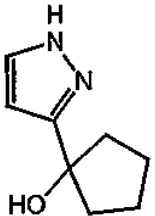
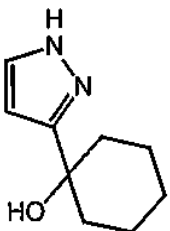
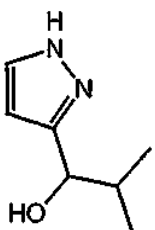
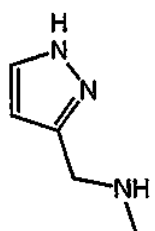
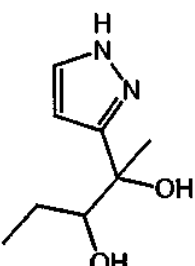
(continuación)

Compuesto [#]	Estructura	Procedimiento Usado	HPLC R _f (columna) / MS (M+H) ⁺ o (M+Na) ⁺
Pirazol-008		P-A	0,81 min (columna L) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 197,13 Encontrado 197,18
Pirazol-009		P-A	
Pirazol-010		P-A	0,34 min (columna L)
Pirazol-011		P-A	0,47 min (columna L) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 155,08 Encontrado 155,06
Pirazol-012		P-A	0,38 min (columna G)

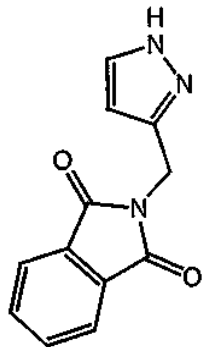
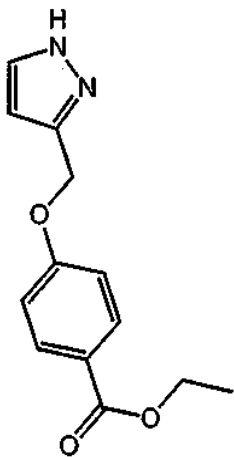
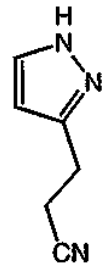
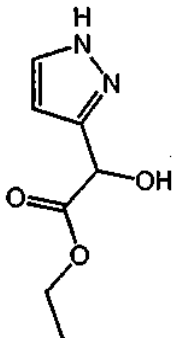
(continuación)

Compuesto [#]	Estructura	Procedimiento Usado	HPLC R _f (columna) / MS (M+H) ⁺ o (M+Na) ⁺
Pirazol-013		P-A	
Pirazol-014		P-A	
Pirazol-015		P-A	0,26 min (columna L) / MS (M+Na) ⁺ : Calculado 149,07 Encontrado 149,11
Pirazol-016		P-A	0,31 min (columna L) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 141,10 Encontrado 141,17
Pirazol-017		P-A	0,27 min (columna L) / MS (M+Na) ⁺ : Calculado 149,07 Encontrado 149,13

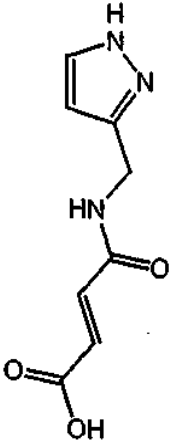
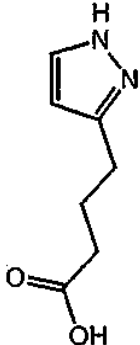
(continuación)

Compuesto [#]	Estructura	Procedimiento Usado	HPLC R _f (columna) / MS (M+H) ⁺ o (M+Na) ⁺
Pirazol-018		P-A	0,22 min (columna L)
Pirazol-019		P-A	0,61 min (columna L) / MS (M+Na) ⁺ : Calculado 175,08 Encontrado 175,14
Pirazol-020		P-A	0,79 min (columna L) / MS (M+Na) ⁺ : Calculado 189,10 Encontrado 189,17
Pirazol-021		P-A	0,59 min (columna L) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 141,10 Encontrado 141,18
Pirazol-022		P-A	0,22 (columna L)
Pirazol-023		P-A	0,34 min (columna L) / MS (M+Na) ⁺ : Calculado 193,10 Encontrado 193,14

(continuación)

Compuesto [#]	Estructura	Procedimiento Usado	HPLC R _f (columna) / MS (M+H) ⁺ o (M+Na) ⁺
Pirazol-024		P-A	1,05 min (columna L) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 228,08 Encontrado 228,14
Pirazol-025		P-A	1,43 min (columna G) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 247,11 Encontrado 247,18
Pirazol-026		P-A	0,25 min (columna G)
Pirazol-027		P-A	0,36 min (columna G) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 171,08 Encontrado 171,13

(continuación)

Compuesto [#]	Estructura	Procedimiento Usado	HPLC R _f (columna) / MS (M+H) ⁺ o (M+Na) ⁺
Pirazol-028		P-A	0,93 min (columna G)
Pirazol-029		P-A	0,29 min (columna G) / MS (M+H) ⁺ : Calculado 155,08 Encontrado 155,14

Procedimiento General para Reticular N-nitrógeno de Heterociclos que contienen N (por ejemplo, triazol, pirazol e imidazol, etc) con Haluros de Azaindol o Indol

5 Procedimiento G-A: para heterociclos que contienen N con puntos de fusión inferiores a o iguales a 160 °C

Haluro de indol o azaindol (30 mg, 1 equiv.), triazol o pirazol o imidazol (3 - 20 equiv.), Cu (0,1 - 1 equiv.) y K₂CO₃ (2-5 equiv.) se combinaron en un tubo cerrado herméticamente que se desgasificó antes de cerrarse herméticamente. La mezcla se calentó a 160 °C durante 4 - 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió con MeOH (14 ml) y diclorometano (7 ml). Después de filtración, el filtrado se concentró para dar un residuo

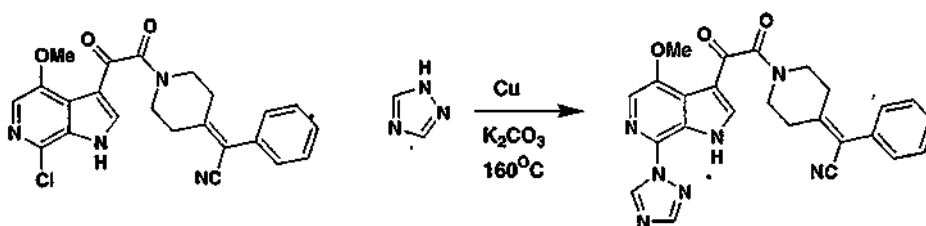
10 que se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento G-B: para heterociclos que contienen N con puntos de fusión superiores a o iguales a 160 °C

Pirazol, imidazol o triazol sustituido (> 3 equiv.) se mezcló con un exceso de HMDS (> o = 10 equiv.) o TMS-Cl (> o = 10 equiv.). Después de calentar la mezcla resultante hasta 140 °C durante 4-16 horas, HMDS o TMS-Cl se retiró al vacío y el residuo se combinó con haluro de indol o azaindol, en la condición que se ha descrito en el procedimiento

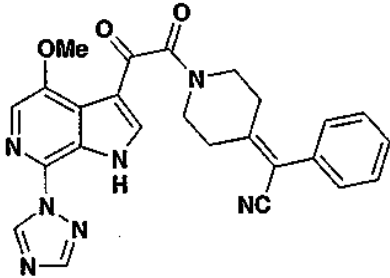
15 G-A para proporcionar productos deseados.

Ejemplo 25 Preparación del Producto I-N-001



El compuesto **Iy** (100 mg), triazol (470 mg), Cu (28 mg) y K₂CO₃ (60 mg) se combinaron en un tubo cerrado herméticamente que se desgasificó antes de cerrarse herméticamente. La mezcla se calentó a 160 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió con MeOH (30 ml) y diclorometano (20 ml). Después de filtración, el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para proporcionar el compuesto deseado **I-N-001** (18 mg).

Caracterización de los compuestos finales de fórmula I :

Número del Compuesto	Estructura	Procedimiento Usado	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Obsv. Y Tiempo de Retención y RMN
I-N-001		G-A	468,18	468,41 Rf = 1,74 min (columna G) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 7,42 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,95 - 2,56 (m, 8H)

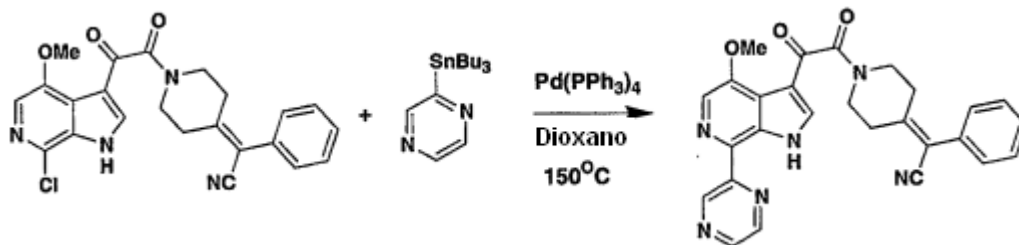
Procedimientos Generales para Reticular Agentes de Estaño o Borónicos con Haluros de Azaindol o Indol (el documento WO-02/062423 se publica el 15 de agosto de 2003)

Todos los agentes de estaño o borónicos que se describen en el documento WO-02/062423 y sus aplicaciones de continuación en parte son aplicables en la preparación de la Fórmula I que se define en la presente solicitud.

Acoplamiento con agentes de Estaño:

En un tubo cerrado herméticamente, se combinaron haluro de indol o azaindol (20 mg, 1 equiv.), agente de estannilo (1 - 2 equiv.) y Pd(Ph₃P)₄ (0,1 - 1 equiv.) en 1,5 ml de dioxano. La reacción se calentó a 110-170 °C durante 4 - 16 horas (necesitó un período de tiempo mucho más corto cuando la reacción se realizó en un reactor de microondas). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, ésta se vertió en 5 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). El extracto combinado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 26 Preparación del Ejemplo I-C-001



En un tubo cerrado herméticamente, se combinaron el compuesto **Iy** (41 mg), tri-butilestaño pirazina (55 mg) y Pd(Ph₃P)₄ (0,3 equiv.) en 3 ml de dioxano. La reacción se calentó a 150 °C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, ésta se vertió en 5 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). El extracto combinado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para dar el compuesto deseado **I-C-001** (6 mg).

Acoplamiento con ácidos borónicos

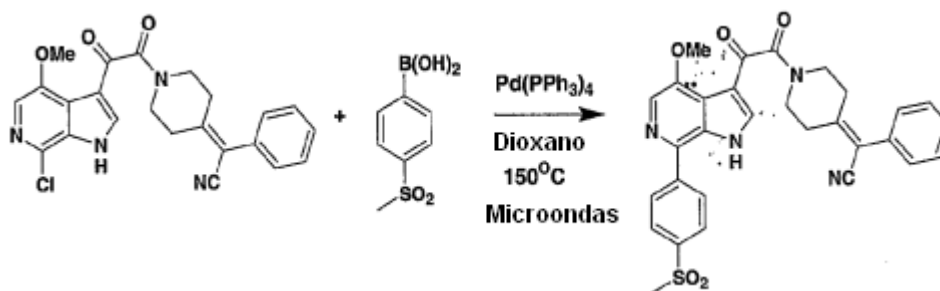
En un tubo cerrado herméticamente, se combinaron haluro de indol o azaindol (20 mg, 1 equiv.), ácido borónico (1- 5 equiv.), Pd(Ph₃P)₄ (0,1 - 1 equiv.) y K₂CO₃ (2 - 5 equiv.) en 1,5 ml de DMF o dioxano con o sin 1,5 ml de agua. La

reacción se calentó a 110-170 °C durante 4 - 16 horas (necesitó un período de tiempo mucho más corto cuando la reacción se realizó en un reactor de microondas). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, ésta se vertió en 20 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). El extracto combinado se concentró para dar un residuo que se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para dar el producto deseado.

Ejemplo 32 Preparación del Ejemplo I-C-007

(Ejemplo de Referencia)

[0298]

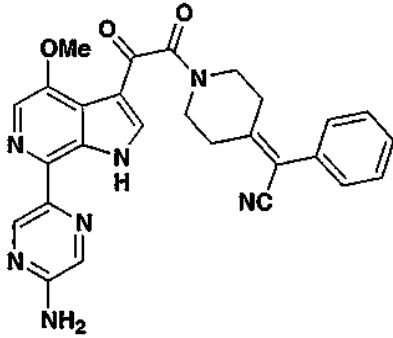
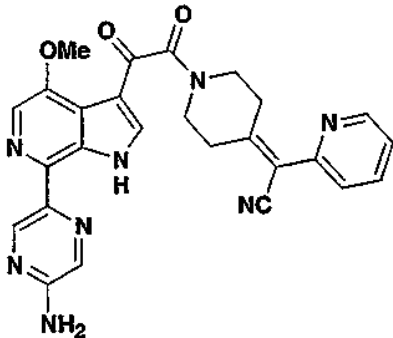
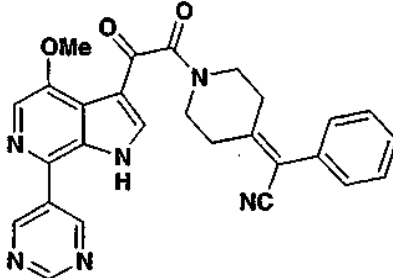
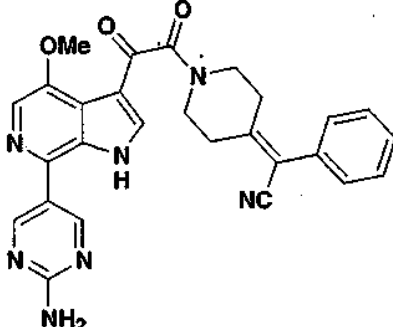


- 10 En un tubo cerrado herméticamente, se combinaron el compuesto **Iy** (30 mg), ácido 4-metilsulfonylphenil borónico (42 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,3 equiv.) en 3 ml de dioxano. La reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 20 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, ésta se vertió en 20 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). El extracto combinado se concentró para dar un residuo que se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para dar el producto deseado **I-C-007** (5 mg).

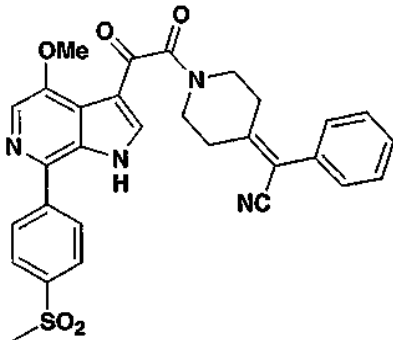
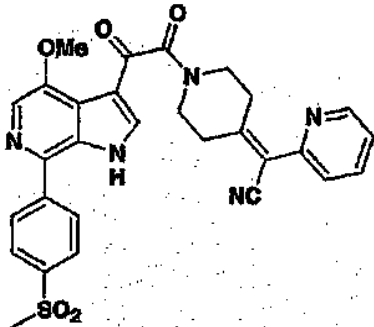
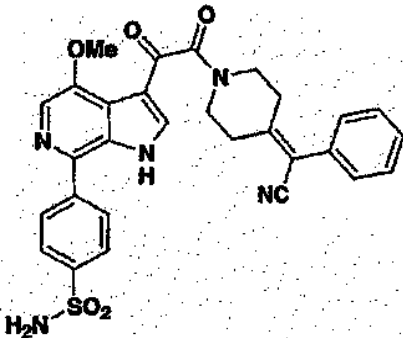
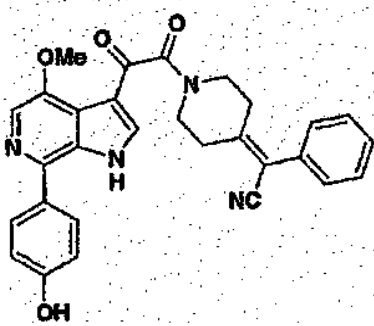
15 Caracterización de los compuestos finales de fórmula I:

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
I-C-001 Ejemplo 26		479,18	479,21 Rf = 1,56 min (columna G) RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 9,80 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 8,58 (m, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,30 (m, 5H), 4,11 (s, 3H), 3,96 - 2,60 (m, 8H)
I-C-002 Ejemplo 27		480,18	480,14 Rf = 1,25 min (columna G) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9,63 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,10 - 2,70 (m, 8H)

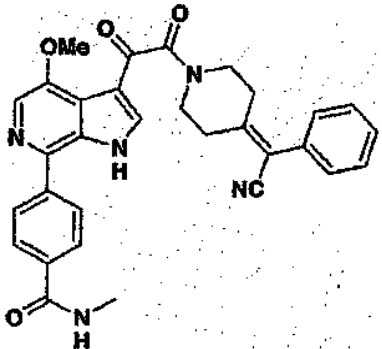
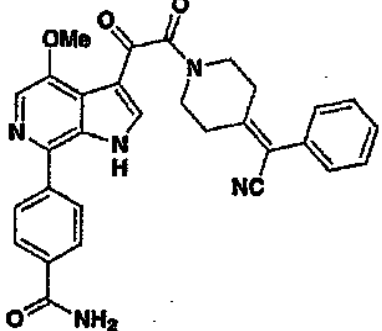
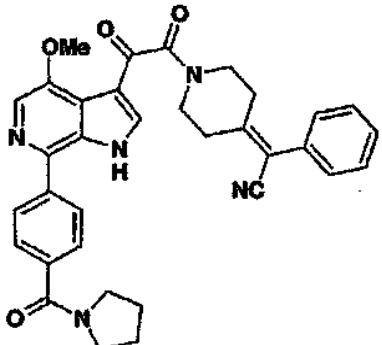
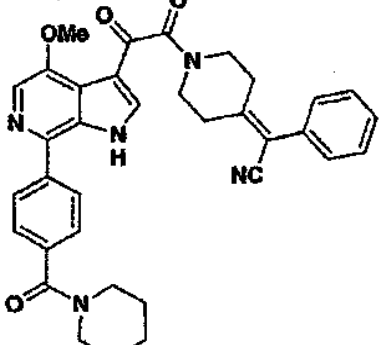
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Obsv. Y Tiempo de Retención y RMN
I-C-003 Ejemplo 28		494,19	494,50 Rf = 1,38 min (columna C) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,98 - 2,79 (m, 8H)
I-C-004 Ejemplo 29		495,18	495,41 Rf = 1,20 min (columna J) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,98 - 2,79 (m, 8H)
I-C-005 Ejemplo 30		479,18	479,49 Rf = 1,33 min (columna C) RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,63 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,98 - 2,79 (m, 8H)
I-C-006 Ejemplo 31		494,19	494,46 Rf = 1,29 min (columna C)

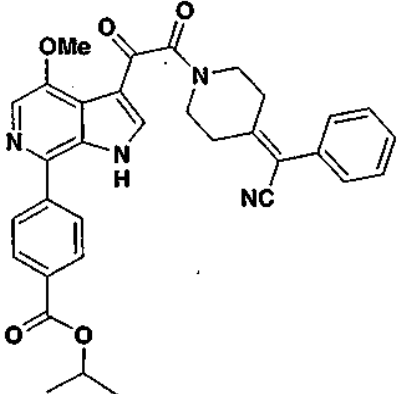
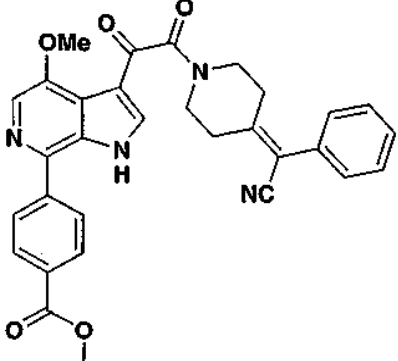
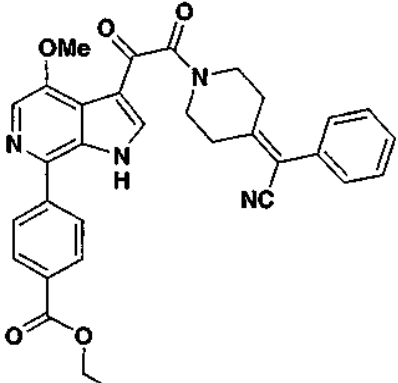
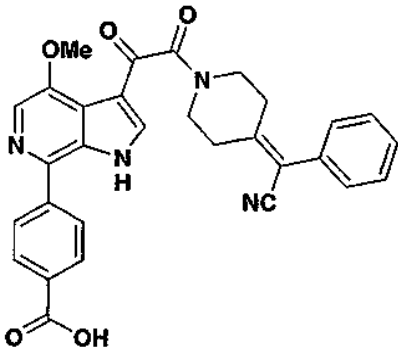
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
I-C-007 Ejemplo 32		555,17	555,21 Rf = 1,34 min (columna C)
I-C-008 Ejemplo de Referencia 33		556,17	556,18 Rf = 0,99 min (columna G)
I-C-009 Ejemplo de Referencia 34		556,17	556,50 Rf = 1,27 min (columna C)
I-C-010 Ejemplo 35		493,19	493,53 Rf = 1,29 min (columna C)

(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
I-C-011 Ejemplo 36		534,12	534,57 Rf = 1,31 min (columna C)
I-C-012 Ejemplo 37		520,20	520,33 Rf = 520,33 min (columna L)
I-C-013 Ejemplo de Referencia 38		574,25	574,30 Rf = 1,41 min (columna L)
I-C-014 Ejemplo de Referencia 39		588,26	588,38 Rf = 1,46 min (columna L)

(continuación)

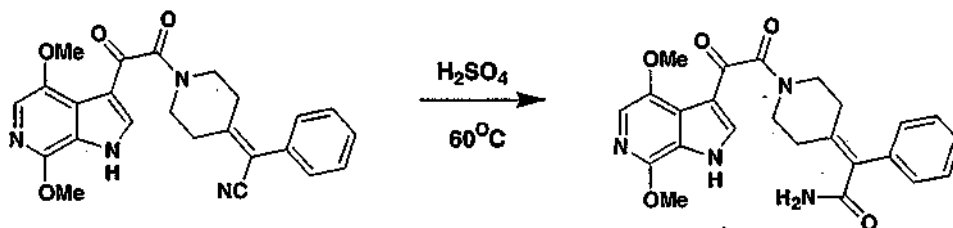
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
I-C-015 Ejemplo 40		563,23	563,31 Rf = 1,53 min (columna L)
I-C-016 Ejemplo 41		535,20	535,58 Rf = 1,42 min (columna C)
I-C-017 Ejemplo 42		549,21	549,27 Rf = 1,51 min (columna L)
I-C-018 Ejemplo 43		521,18	521,51 Rf = 1,36 min (columna C)

(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
I-C-019 Ejemplo 44		521,18	521,22 Rf = 1,34 min (columna L)
I-C-020 Ejemplo 45		549,21	549,48 Rf = 1,74 min (columna C)
I-C-021 Ejemplo 46		502,19	502,20 Rf = 1,37 min (columna L)

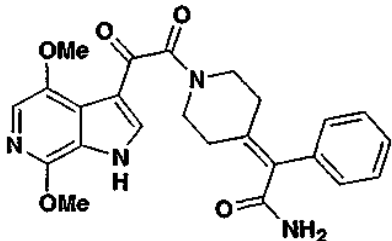
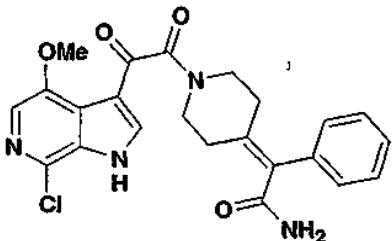
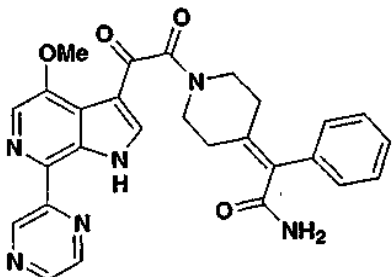
Procedimiento general para hidrólisis de CN a amida

- 5 Derivado de nitrilo (40 mg) se disolvió en 0,1 ml de H₂SO₄ concentrado y la reacción se calentó a 40 - 100 °C durante 1 - 12 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, ésta se diluyó con agua (10 ml) y metanol (10 ml). Se añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 5. A continuación, se retiraron disolventes al vacío para dar un residuo que se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para proporcionar el compuesto deseado.

Ejemplo 47 Preparación del Ejemplo I-A-001

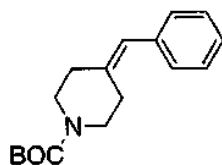
El compuesto **1c** (40 mg) se disolvió en 0,1 ml de H₂SO₄ concentrado y la reacción se calentó a 60 °C durante tres horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, ésta se diluyó con agua (10 ml) y metanol (10 ml). Se añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 5. A continuación, se retiraron disolventes al vacío para dar un residuo que se purificó usando un Sistema automatizado de HPLC preparativa de Shimadzu para proporcionar el compuesto deseado **I-A-001** (1,2 mg).

Caracterización de los compuestos finales de fórmula I:

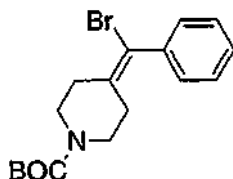
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. Y Tiempo de Retención y RMN
I-A-001 Ejemplo 47		449,18	449,52 Rf = 1,31 min (columna C)
I-A-002 Ejemplo 48		453,13	453,14 Rf = 1,32 min (columna G)
I-A-003 Ejemplo 49		497,19	497,23 Rf = 1,39 min (columna G)

Síntesis de Compuestos Intermedios Adicionales de Vinilpiperidina

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

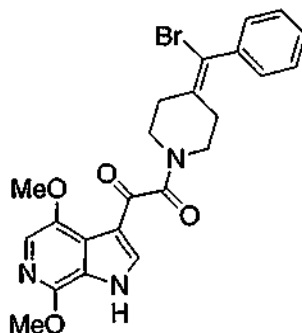


A una suspensión de cloruro de benciltrifenilfosfonio (2,24 g, 5,76 mmol) se añadió n-BuLi (2,3 M en hexanos, 3,0 ml, 6,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se había convertido en una solución de color rojo oscuro. A esto se añadió N-Boc-4-piperidona (0,748 g, 6,05 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (X 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, (H₂O y salmuera) y se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-EtOAc, 4:1) para proporcionar el producto (1,41 g, 90 %) en forma de un líquido incoloro que solidificó después de un periodo de reposo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,29, (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,32 (ap t, J = 5,3, 5,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (30,0 g, 0,11 mol) en CHCl_3 (300 ml) que contenía K_2CO_3 (22,5 g, 0,16 mol) se añadió una solución de Br_2 (5,9 ml, 0,16 mol) en CHCl_3 (50 ml) a 0 °C durante más de 1 h. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H_2O y salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (300 ml) y una solución de NaOH (75 g, 1,88 mol) en H_2O (250 ml) se añadió lentamente, seguido de otros 100 ml de MeOH para mantener la homogeneidad. La mezcla se calentó a 40 °C durante 4 horas y a continuación la mayor parte del MeOH se retiró al vacío y la mezcla se extrajo con EtOAc (X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, (H_2O y salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 /hexano-EtOAc, 4:1) para proporcionar el producto (36,2 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo-naranja:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 3,56 (ap t, J = 5,9, 5,5 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 48a**Preparación de 1-[4-(1-Bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:**

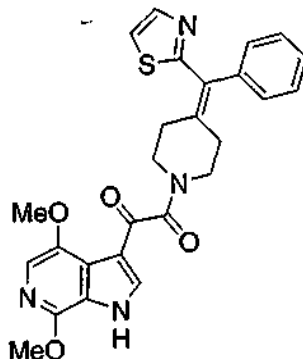
Una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico en HCl 4 N-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los compuestos volátiles se retiraron a continuación al vacío y el residuo se disolvió en CHCl_3 (15 ml). A esta solución se añadió ácido 4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il-oxoacético (0,906 g, 3,37 mmol) y base de Hünig (2,40 ml, 13,8 mmol). Después de 5 min, BOPC1 (0,950 g, 3,73 mmol) se añadió en forma de un sólido y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se adsorbió a continuación directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 /EtOAc) para dar el compuesto del título (1,101 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12,98 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 12,4, 3,0 Hz, 1H), 7,46-7,28 (m, 6H), 3,97 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).

LCMS m/e 484, 486 (M+H) $^+$.

Ejemplo 49a

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(tiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:

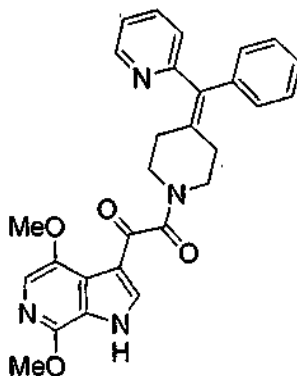


- 5 Una mezcla de 1-[4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0,032 g, 0,066 mmol), 2-(tri-n-butilestannil)tiazol (0,025 g, 0,066 mmol) y dicloruro de bistrifenilfosfinapaladio (0,001 g, 1 % en moldes) en THF (4 ml) se calentó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de Ar durante 15 h. La mezcla enfriada después se diluyó con EtOAc, se lavó (KF 1 M y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo claro. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto (0,011 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco:

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 3,5, 4,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 7,76 (d, J = 3,1 Hz, 0,5H), 7,44-7,19 (m, 7H), 4,02 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (t ap., 1H), 3,73 (t ap., 1H), 3,60 (t ap., 1H), 3,47 (t ap., 1H), 3,12 (t ap., 1H), 3,03 (t ap., 1H), 2,41 (t ap., 1H), 2,32 (t ap., 1H).
LCMS: m/e 489 (M+H)⁺.

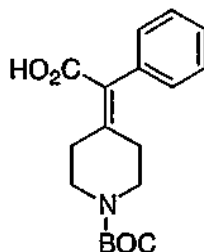
15 **Ejemplo 50**

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(piridin-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



- 20 A una solución de 1-[4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0,030 g, 0,062 mmol), ácido piridina-3-borónico (0,011 g, 0,093 mmol) en 4 ml de DME se añadió carbonato sódico 2 M (0,12 ml, 0,24 mmol) y EtOH (1 ml) y la mezcla resultante se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 min. A esta mezcla se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (0,003 g, 5 % en moles) y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 90 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se filtró a continuación (cartucho C-18 y filtro de 0,45 μm), el residuo se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó. La purificación del material residual por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (0,011 g, 37 %) en forma de un sólido de color gris claro:

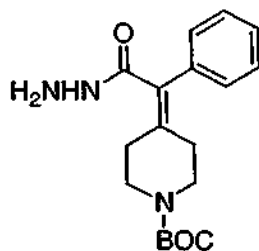
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,50-8,40 (m, 2H), 8,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46-7,18 (m, 6H), 7,12-7,06 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (c, J = 5,1, 5,5 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,43 (m, 2H).
LCMS: m/e 483 (M+H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(ácido 1-fenilmetilen-1-carboxílico)-piperidina-1-carboxílico:

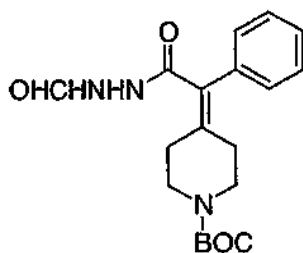
A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (6,85 g, 19,4 mmol) en 50 ml de THF seco se añadió n-BuLi (1,8 M en hexanos, 13,0 ml, 23,4 mmol) a -78 °C en atmósfera de la Ar. La mezcla se dejó en agitación durante 20 min, tiempo tras el cual se burbujeó CO₂ gaseoso (secado previamente haciéndolo pasar a través de un tubo de secado de CaCl₂) a través de la solución durante 30 minutos y a continuación se añadió un gran exceso de CO₂ sólido. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 h y a continuación se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y la fase acuosa se lavó con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 2 con HCl al 10 % y a continuación se extrajo con EtOAc (X 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-EtOAc, 4:1) para proporcionar el producto (2,49 g, 40 %) en forma de un líquido incoloro que solidificó después de un periodo de reposo:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,54, (s a, 1H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 2H), 3,55 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

LCMS: m/e 316 (M-H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:

Una mezcla de éster de terc-butilo del ácido 4-(ácido 1-fenilmetilen-1-carboxílico)-piperidina-1-carboxílico (0,153 g, 0,481 mmol), EDCI (0,113 g, 0,590 mmol) y HOBT (g, 0,602 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se añadió hidrato de hidrazina (1,0 ml). La agitación continuó durante 12h y a continuación la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, (H₂O X 5 y salmuera) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar un aceite incoloro (147 mg, 92 %): LCMS: m/e 330 (M-H)⁺.

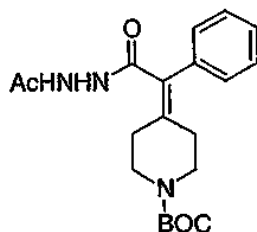
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-formil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:

Preparado de acuerdo con el ejemplo anterior para dar el compuesto del título (rendimiento de un 52 %) en forma de una espuma incolora:

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,09 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 3H), 3,46 (m a, 2H), 3,32 (m a, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 5,3, 6,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

LCMS: m/e 358 (M-H)⁺.

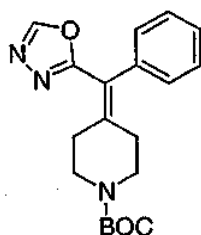
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-acetil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:



Preparado de acuerdo con el ejemplo anterior para dar el compuesto del título (rendimiento de un 45 %) en forma de un aceite incoloro:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19-8,12 (m, 1H, a), 7,40-7,21 (m, 5H), 3,93 (s, 1H, a) 3,54 (dd, J = 5,3, 5,6 Hz, 2H), 3,39 (dd, J = 5,3, 6,1 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 5,3, 6,1 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 5,3, 6,1 Hz, 1H), 2,08 s, 1H), 2,02, 2,01 (s, 3H), 1,45, 1,44 (s, 9H).
LCMS: m/e 372 (M-H).

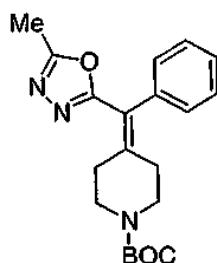
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico:



Procedimiento A: A una suspensión de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-formil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico (0,106 g, 0,294 mmol) en CH_3CN (2 ml) se añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,30 ml, 1,7 mmol) y PPh_3 (0,137 g, 0,523 mmol), seguido después por 5 min con hexacloroetano (0,162 g, 0,685 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h la continuación el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió con EtOAc- H_2O . La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H_2O y salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,050 g, 50 %) en forma de un sólido incoloro:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 3 H), 7,18-7,16 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 5,6, 5,8 Hz, 2H), 3,43 (dd, J = 5,5, 5,9 Hz, 2H), 2,91 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 2H), 2,31 (dd, J = 5,8, 5,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).
LCMS: m/e 342 (M+H) $^+$.

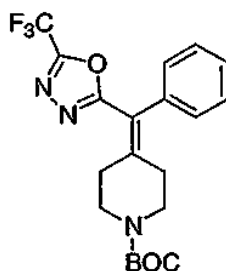
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico:



Procedimiento B: A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico (0,056 g, 0,169 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,20 ml, 1,16 mmol) en CH_3CN (1 ml) se añadió anhídrido acético (0,02 ml, 0,212 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla se añadió a continuación PPh_3 (0,182 g, 0,694 mmol), seguido de hexacloroetano (0,093 g, 0,394 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 12 h y a continuación se trató y se purificó tal como en el Procedimiento A mencionado anteriormente para dar el compuesto del título (0,040 g, 64 %) en forma de un sólido incoloro:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,34 (m, 3H), 7,39-7,23 (m, 2H), 3,56 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 2,85 (m a, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (m, 2H).

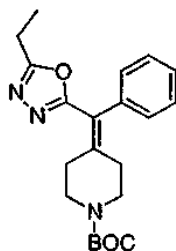
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico:



Preparado de acuerdo con el procedimiento B para dar el compuesto del título (rendimiento de un 77 %) en forma de un sólido incoloro:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 9,42 (s, 9H).

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico:



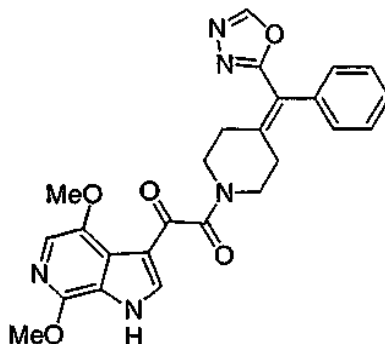
Preparado de acuerdo con el procedimiento B y purificado por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 / EtOAc-hexano, 1:1) para dar el compuesto del título (rendimiento de un 68 %) en forma de un sólido incoloro:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,36 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,88 (dd, J = 5,6, 6,0 Hz, 2H), 2,81 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (dd, J = 5,5, 6,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

LCMS: m/e 370 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 51

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



Procedimiento General: Una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico (0,050 g, 0,148 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se trató con TFA (0,25 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 h, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en CHCl_3 . A esta mezcla se añadió ácido 4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-iloxoacético (0,044 g, 0,163 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,10 ml, 0,57 mmol) y a continuación BOPCI (0,049 g, 0,193 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h y la continuación el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió con EtOAc- H_2O , la fase orgánica se separó y la

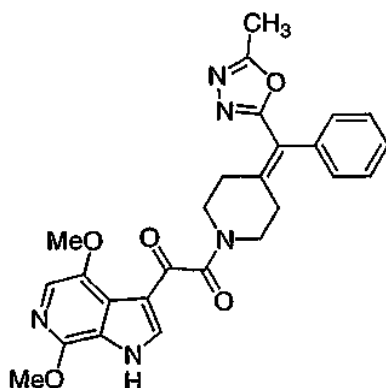
fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,015 g, 21 %) en forma de un sólido incoloro:

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,96 (s a, 1H), 8,32, 8,28 (s, 1H), 7,96, 7,93 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 2H), 3,99, 3,98 (s, 3H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 5,2, 5,9 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 5,3, 5,8 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 5,6, 5,8 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 2H), 2,41 (dd, J = 5,9, 5,5 Hz, 2H).
LCMS: m/e 474 (M+H)⁺.

Los compuestos en los Ejemplos 52-68 se prepararon con un procedimiento análogo al del Ejemplo 51.

10 Ejemplo 52

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona.

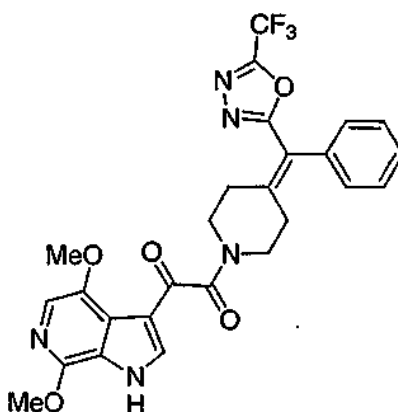


Preparado en forma de un sólido incoloro (rendimiento de un 33 %):

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,5 (s a, 1H), 7,94, 7,91 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 2H), 3,96, 3,95 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 5,9, 6,0 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 5,6, 5,8 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 5,8 Hz, 1H), (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,46, 2,43 (s, 3H), 2,38 (dd, J = 5,6, 5,8 Hz, 1H).
LCMS: m/e 488 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 53

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona.

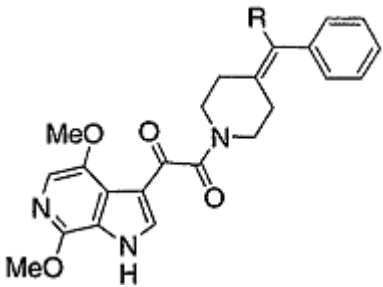
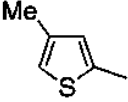
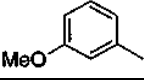
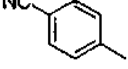
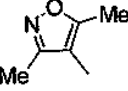
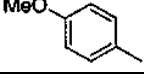
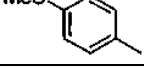
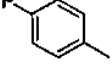
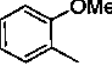
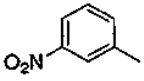
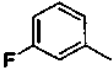


Preparado de acuerdo con el procedimiento general en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento de un 77 %):

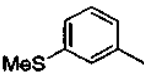
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (s a, 1H), 8,03, 8,02 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 2H), 4,04, 4,03 (s, 3H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 5,6, 6,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 5,6, 6,0 Hz, 1H), 2,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H).
LCMS: m/e 542 (M+H)⁺.

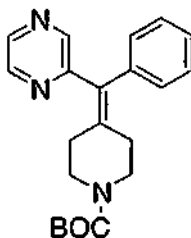
30

TABLA 1: Derivados de 4,7-dimetoxi-6-azaindol representativos

		
Ejemplo	R	LCMS: m/e (M+H) ⁺
54		472
55		502
56		484
57		482
58		512
59		507
60		501
61		473
62		512
63		528
64		500
65		512
66		529
67		500

(continuación)

Ejemplo	R	LCMS: m/e (M+H) ⁺
68		528

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(pirazin-2-il)-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

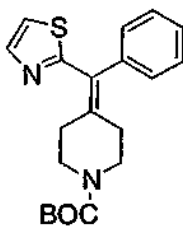
5

A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,352 g, 1,0 mmol) en 4 ml de THF seco, a -78 °C en atmósfera de Ar, se añadió solución de n-butilitio (1,6 M en hexanos, 0,75 ml, 1,2 mmol) gota a gota. Después de 15 min, una solución de ZnCl₂ recién condensado en 1,2 ml de THF seco se añadió gota a gota y a continuación se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió a continuación 2-yodopirazina (0,119 ml, 1,2 mmol) y (Ph₃P)₄Pd (0,058 g, 5 % en moles) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y a continuación calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y a continuación se repartió con EtOAc-agua. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar una goma de color marrón oscuro. La cromatografía ultrarrápida de este material [SiO₂/MeOH al 1-2 %-NH₄OH (9:1) en CH₂Cl₂] proporcionó el compuesto del título (0,237 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo claro:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (m, 1H), 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37-7,16 (m, 5H), 3,51 (m, 4H), 2,44 (t ap., 2H), 2,40 (t ap., 2H), 1,49 (s, 9H).

LCMS: m/e 352 (M+H)⁺.

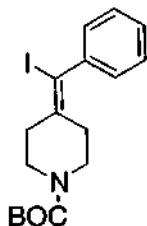
20

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(tiazol-2-il)-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

Una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,205 g, 0,58 mmol) y 2-(tri-n-butilestannil)tiazol (0,239 g, 0,64 mmol) en 6 ml de DMF seca se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 min. A esta solución se añadió (Ph₃P)₄Pd (0,067 g, 10 % en moles) y CuI (0,011 g, 10 % en moles), y a continuación el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se concentró y a continuación se repartió con EtOAc-agua. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida del residuo (SiO₂/hexano-EtOAc, 3:2) proporcionó el compuesto del título (0,195 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93-7,84 (m, 1H), 7,49-7,25 (m, 6H), 3,61 (t ap., 2H), 3,47 (t ap., 2H), 2,94 (t ap., 2H), 2,28 (t ap., 2H), 1,48 (s, 9H).

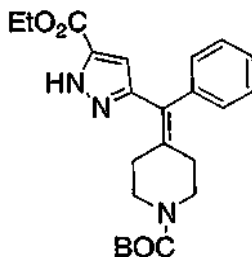
LCMS: m/e 357 (M+H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-yodo-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,742 g, 2,11 mmol), en THF seco (15 ml) a -78 °C, se añadió n-BuLi (solución 1,7 M en hexanos, 1,6 ml, 2,72 mmol) gota a gota durante aproximadamente 5 min. Después de agitar la mezcla a -78 °C durante 20 min, se añadió I₂ sólido (0,729 g, 2,87 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente. Después, la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado y Na₂S₂O₃ saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (X 3). La fase orgánica combinada se lavó (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo naranja (0,800 g) que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. Una muestra analítica se obtuvo por recristalización en hexano (5 °C) para proporcionar el yoduro puro en forma de un polvo de color crema:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,30 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

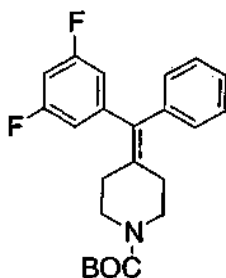
LCMS: m/e 385 (M-CH₃)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(5-carboxietilpirazol-3-il)-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

Una mezcla de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-yodo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,094 g, 0,235 mmol), Pd₂dba₃ (0,008 g, 0,0086 mmol), tri-2-furilfosfina (0,014 g, 0,062 mmol) y 3-(tri-n-butilestannil)-5-carboxipirazol (0,107 g, 0,249 mmol) en THF (2 ml) se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se repartió a continuación con H₂O-EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (X 2). La fase orgánica combinada se lavó (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,054 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo claro:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,29 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 5,3, 5,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60 (dd, J = 5,3, 5,6 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS: m/e 412 (M+H)⁺.

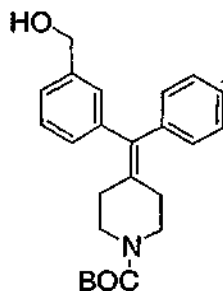
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(3,5-difluorofenil)-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

A una mezcla de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,115 g, 0,33 mmol) y ácido 3,5-difluorofenilborónico (0,052 g, 0,33 mmol) en DME (3 ml) se añadió carbonato sódico 2 M (0,65

ml, 1,30 mmol). El recipiente de reacción se lavó abundantemente a continuación con Ar durante 10 minutos, se añadió Pd_2dba_3 (0,015 g, 0,016 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se filtró (filtro de jeringa de 0,45 μm) y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,080 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco:

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,64 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). LCMS: m/e 386 (M+H) $^+$.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(3-hidroximetilfenil)-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

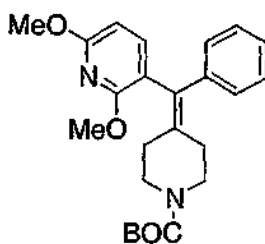


10 A una mezcla de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-yodo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,132 g, 0,33 mmol) y ácido 3-hidroximetilfenilborónico (0,050 g 0,33 mmol) en DME (3 ml) se añadió carbonato sódico 2 M (0,65 ml, 1,30 mmol).

El recipiente de reacción se lavó abundantemente a continuación con Ar durante 10 minutos, Pd_2dba_3 (0,015 g, 0,016 mmol) se añadió, el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se filtró (filtro de jeringa de 0,45 μm) y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,037 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco:

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,26 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 3,44 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 1,57 (s a, 1H), 1,44 (s, 9H).

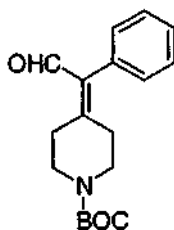
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-metilen)-piperidina-1-carboxílico:



A una solución de 2,6-dimetoxipiridina (0,211 g, 1,51 mmol) en THF seco (7 ml) a -78 °C en atmósfera de Ar se añadió n-BuLi (1,53 M en hexanos, 1,18 ml, 1,81 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 10 °C durante 30 minutos y a continuación se enfrió de nuevo a -78 °C. A esta mezcla se añadió una solución de (condensada previamente al vacío) bromuro de cinc (0,407 g, 1,81 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se canuló en un matraz secado a la llama que contenía éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,532 g, 1,51 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en atmósfera de Ar. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 90 °C (temperatura del baño de aceite) durante 4 h. La mezcla enfriada se inactivó a continuación con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexano, 7:3) para proporcionar el compuesto del título (0,295 g, 48 %) en forma de una goma de color amarillo:

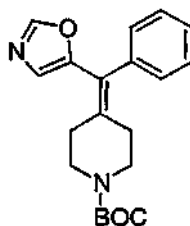
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (m, 6H), 6,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 2,32 (s a, 2H), 2,13 (s a, 2H), 1,45 (s, 9H).

35 LCMS : m/e 411 (M+H) $^+$.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-formil)-piperidina-1-carboxílico:

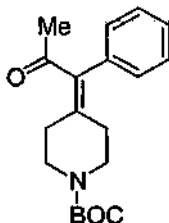
A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (1,078 g, 3,06 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió n-BuLi (1,8 M en hexanos, 2,15 ml, 3,87 mmol) a -78 °C en atmósfera de Ar. La mezcla se dejó en agitación durante 20 min y a continuación se añadió DMF anhidra (0,36 ml, 4,65 mmol). Después de agitar durante 1,5 h a -78 °C el baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con NH₄Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-EtOAc, 4:1) para dar el compuesto del título (0,568 g, 62 %) en forma de un aceite incoloro:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,07-7,05 (m 2H), 3,67 (dd, J = 5,8, 5,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 5,8, 2H), 3,01 (t, J = 5,8, 2H), 2,33 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).
LCMS: m/e 300 (M-H).

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-oxazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico:

A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-formil)-piperidina-1-carboxílico (0,060 g, 0,199 mmol) e isocianuro de tosilmetilo (0,046 g, 0,236 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió K₂CO₃ (0,034 g, 0,247 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. El etanol se retiró posteriormente al vacío y la mezcla acuosa se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (0,060 g, 89 %) en forma de un sólido de color crema:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,55 (dd, J = 5,5, 5,1 Hz, 2H), 3,40 (dd, J = 5,8, 5,3 Hz, 2H), 2,73 (s a, 2H), 2,22 (dd, J = 5,6, 5,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-acetil)-piperidina-1-carboxílico:

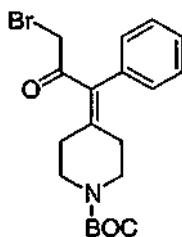
A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-formil)-piperidina-1-carboxílico (0,518 g, 1,471 mmol) en THF (30 ml), a -78 °C en atmósfera de Ar, se añadió n-BuLi (1,8 M en hexanos, 1,13 ml, 2,034 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 20 min. Una solución de ZnCl₂ (0,211 g, 1,548 mmol) en THF (5 ml) se añadió y la mezcla se dejó en agitación durante otros 30 min antes de calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió Pd (PPh₃)₄ (0,085 g, 0,734 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,21 ml, 2,95 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas

se lavaron (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,237 g, 51 %) en forma de un líquido de color naranja:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 3H), 7,15-7,13 m, 2H), 3,51 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 2H), 3,38 (dd, J = 5,9, 5,6 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

LCMS: m/e 316 (M+H)⁺.

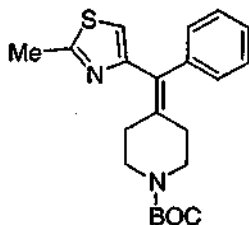
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(2'-bromoacetil)-piperidina-1-carboxílico:



Una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-acetil)-piperidina-1-carboxílico (0,074 g, 0,234 mmol) en THF (2 ml) se añadió a una solución de LDA [preparada a partir de iPr₂NH (0,04 ml, 0,285 mmol) y n-BuLi (1,8M en hexanos, 0,15 ml, 0,270 mmol)] a -78 °C y la solución se agitó durante 30 min antes de añadir TMSCl (0,04 ml, 0,326 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 h y a continuación el baño de refrigeración se retiró y se permitió que la solución se calentara a temperatura ambiente. La reacción se inactivó posteriormente con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, y el producto en bruto (0,093 g) se disolvió en THF seco (1 ml) y se añadió NaHCO₃. Esta mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NBS (0,046 g, 0,256 mmol). Después de 2 horas la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ saturado (2 ml). La mezcla se extrajo a continuación con Et₂O (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O y salmuera) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,045 g, 47 %) en forma de un líquido de color naranja:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,35 (m, 3H), 7,18-7,16 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,54 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,61 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 2H), 2,18 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(2-metiltiazol-4-il)-piperidina-1-carboxílico:

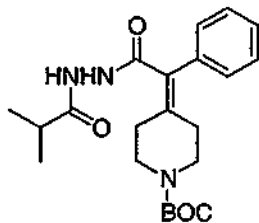


A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(2'-bromoacetil)-piperidina-1-carboxílico (0,045 g, 0,113 mmol) y NaHCO₃ (0,0104 g, 0,123 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió tioacetamida (0,009 g, 0,118 mmol) y la reacción se calentó a reflujo. Después de 2 h la solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,033 g, 78 %) en forma de un líquido de color naranja:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (s a, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,17-7,15 m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,54-3,56 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,43 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 2H), 2,35 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

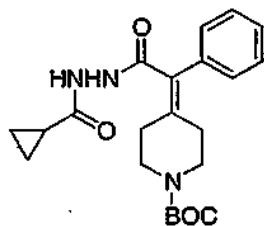
LCMS: m/e: 371 (M+H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-isobutiril)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:



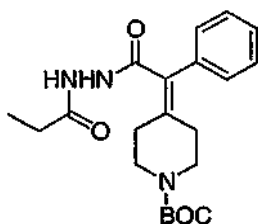
Procedimiento General: A una suspensión de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico (0,280 g, 0,85 mmol) en H₂O (5 ml) que contenía Na₂CO₃ (0,085 g, 0,85 mmol) a 0 °C se añadió cloruro de isobutirilo (0,089 ml, 0,85 mmol). Después de 48 h a temperatura ambiente, se añadió una cantidad adicional de 0,089 ml (0,85 mmol) de isobutirilo cloruro y la agitación se continuó durante 4 h. Después, la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título (0,163 g, 48 %) en forma de una espuma incolora. Este material era lo suficientemente puro como para usarlo directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional:
LCMS: m/e 400 (M-H)⁻.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-ciclopropilcarbonil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:



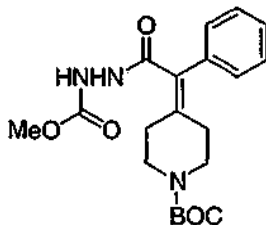
Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (rendimiento de un 59 %): LCMS: m/e: 400 (M+H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-propanoil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:



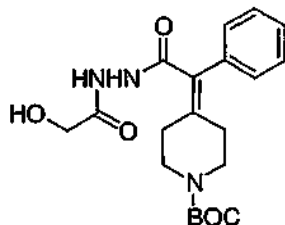
Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (rendimiento de un 20 %): LCMS: m/e: 388 (M+H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-metoxicarbonil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:



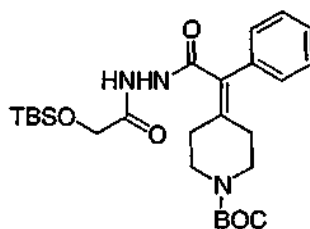
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (rendimiento de un 40 %): LCMS: m/e: 388 (M-H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-hidroximetilcarbonil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:



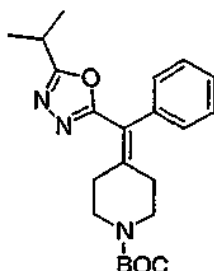
- 10 Una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico (0,250 g, 0,75 mmol), EDCI (0,202 g, 1,06 mmol) y HOBT (0,143 g, 1,06 mmol) en CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se añadió ácido glicólico (0,060 g, 0,75 mmol). La solución se agitó durante 48 horas y a continuación se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (X 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/MeOH al 15 %-CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (0,058 g, 20 %) en forma de una espuma incolora: LCMS: m/e 388 (M-H)⁺.
- 15

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-terc-butildimetilsililoximetilcarbonil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico:



- 20 Una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-hidroximetilcarbonil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico (0,058 g, 0,15 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (TBS-Cl) (0,027 g, 0,18 mmol) en DMF (3 ml) se trató a 0 °C con imidazol (0,022 g, 0,33 mmol), y se permitió que la mezcla se calentara a continuación a temperatura ambiente y la agitación se mantuvo durante 48 h. Después, la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O X 3 y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-EtOAc, 7:3) para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, 29 %): LCMS: m/e 502 (M-H)⁺.
- 25

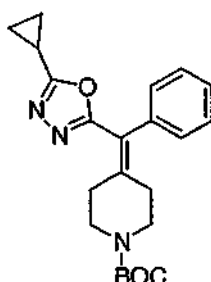
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico:



Procedimiento A: A una suspensión de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-isobutilil)carboxilhidrazida)-piperidina-1-carboxílico (0,163 g, 0,41 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió iPr₂NEt (0,49 ml, 2,8 mmol) y PPh₃ (0,435 g, 1,66 mmol), seguido después por 5 min con hexafluoroetano (0,221 g, 0,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió con EtOAc-H₂O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (0,077 g, 49 %) en forma de un sólido incoloro:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 3,61 (dd, J = 5,5, 6,1 Hz, 2H), 3,46 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,33 (d, J = 7 Hz, 6H).
LCMS: m/e 384 (M+H)⁺.

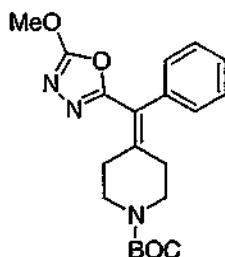
Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico:



Preparado de acuerdo con el Procedimiento A mencionado anteriormente, para dar el compuesto del título (rendimiento de un 57 %) en forma de un sólido incoloro:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 7,20-7,17 (m, 2H), 3,60 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,86 (dd, J = 5,5, 6,1 Hz, 2H), 2,32 (dd, J = 5,5, 6,1 Hz, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,12-1,02 (m, 4H).
LCMS: m/e 382 (M+H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico:

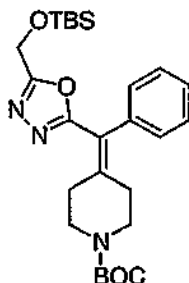


Preparado de acuerdo con el Procedimiento A mencionado anteriormente, para dar el compuesto del título (rendimiento de un 85 %) en forma de un sólido incoloro:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,35 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 5,5, 6,1 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

LCMS: m/e 372 (M+H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-terc-butildimetilsililoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidina-1-carboxílico:

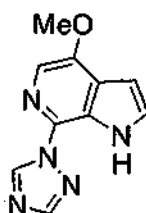


- 5 Preparado de acuerdo con el Procedimiento A mencionado anteriormente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂/hexano-EtOAc, 65:35) para dar el compuesto del título (rendimiento de un 74 %) en forma de un sólido incoloro:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,35 (m, 3H), 7,18-7,21 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,8 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

10 LCMS: m/e 486 (M+H)⁺.

Preparación de 4-Metoxi-7-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol:

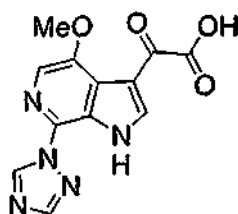


- 15 Procedimiento General: Una mezcla de 7-cloro-4-metoxi-6-azaindol (1,029 g, 5,62 mmol), 1,2,4-triazol (11,6 g, 30 equiv.), cobre bronce (0,72 g, 11,2 mgatom) y KOH finamente pulverizado (0,63 g, 11,2 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C (temperatura del baño de aceite) durante 18 h. La mezcla enfriada se recogió en MeOH y la suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se evaporó, el residuo se recogió en EtOAc y la suspensión resultante se filtró. Este procedimiento se repitió y la solución resultante se adsorbió posteriormente sobre gel de sílice y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. Este sólido se aplicó a la parte superior de una cromatografía sobre gel de sílice columna, que se eluyó con EtOAc al 10-50 %-CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (0,697 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino:

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 2,2, 3,1, 1H), 6,74 (dd, J = 2,2, 3,1, 1H), 4,06 (s, 3H).

LCMS: m/e 216 (M+H)⁺.

Preparación de Ácido 4-metoxi-7-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il-oxoacético:

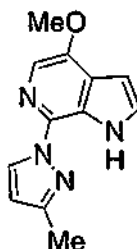


- 25 Procedimiento General: A una mezcla de AlCl₃ (0,665 g, 5,0 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂-MeNO₂ (4:1) se añadió 4-metoxi-7-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol (0,108 g, 0,50 mmol) en forma de un sólido. A la solución resultante se añadió cloruro de metil oxalilo (0,185 ml, 2,0 mmol) gota a gota y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en acetato amónico acuoso al 20 % y se añadió EtOAc. La emulsión resultante se filtró y el residuo se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, y el residuo se trituró con MeOH para dar éster de metilo del ácido 4-metoxi-7-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il-oxoacético (0,069 g, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo: MS

m/e 300 (M-H)⁻. Este material (0,069 g, 0,229 mmol) se recogió en 3 ml de MeOH, se añadió K₂CO₃ 1 M (0,9 ml, 0,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La solución después se diluyó con un volumen igual de agua y se concentró al vacío. La solución acuosa resultante se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 1-2 con HCl 6 N. Esto proporcionó un precipitado de color amarillo brillante que se filtró, se lavó con HCl 0,1 N frío y a continuación con éter. El sólido húmedo se suspendió en éter con sonicación y a continuación se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,049 g, 75 %) en forma de un polvo de color amarillo:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).
LCMS: m/e 286 (M-H).

Preparación de 4-Metoxi-7-(3-metil-pirazol-1-il)-6-azaindol:

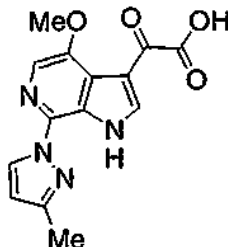


Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar un sólido de color crema (rendimiento de un 46 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 3,2, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 3,2, 2,3 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

LCMS: m/e 229 (M+H)⁺.

Preparación de Ácido 4-metoxi-7-(3-metil-pirazol-1-il)-6-azaindol-3-il-oxoacético:

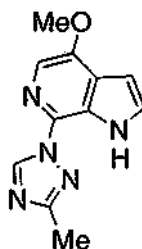


Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar un sólido de color crema (rendimiento global de un 25 %):

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

LCMS: m/e 301 (M+H)⁺.

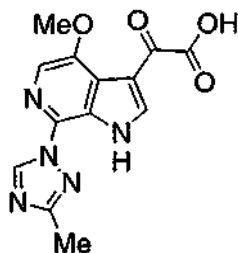
Preparación de 4-Metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol:



Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente y se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack C-18, 30 x 100 mm; MeCN al 10-90 %-H₂O/NH₄OAc al 0,05 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (rendimiento de un 30 %):

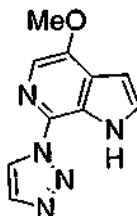
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 2,5, 3,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 3,2, 2,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

LCMS: m/e 230 (M+H)⁺.

Preparación de Ácido 4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il-oxoacético:

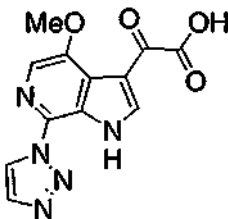
Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento de un %):

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,4 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).
LCMS: m/e 302 (M+H) $^+$.

Preparación de 4-Metoxi-7-(1,2,3-triazol-1-il)-6-azaindol:

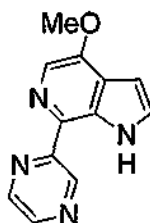
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 32 %):
RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 6,81 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H).
LCMS: m/e 216 (M+H) $^+$.

- 15 **Preparación de Ácido 4-metoxi-7-(1,2,3-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il-oxoacético:**



Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (rendimiento global de un 26 %):

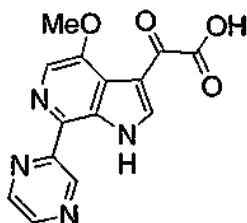
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,75 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).
LCMS: m/e 288 (M+H) $^+$.

Preparación de 4-Metoxi-7-pirazinil-6-azaindol:

Una mezcla de 7-bromo-4-metoxi-6-azaindol (1,160 g, 5,11 mmol) y 2-(tri-n-butilestannil)pirazina (2,07 g, 5,62 mmol) en 25 ml de DMF seca se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 min. A esta solución se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,590 g, 0,511 mmol) y CuI (0,097 g, 0,511 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se filtró a través de cartuchos SCX de ácido metanosulfónico (7 x 3 g) con MeOH, para retirar óxido de trifenilfosfina. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró con MeOH para dar el compuesto del título (0,612 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo claro:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (s a, 1H), 9,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 3,0, 2,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).
LCMS: m/e 227 (M+H)⁺.

10 Preparación de Ácido 4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol-3-il-oxoacético:

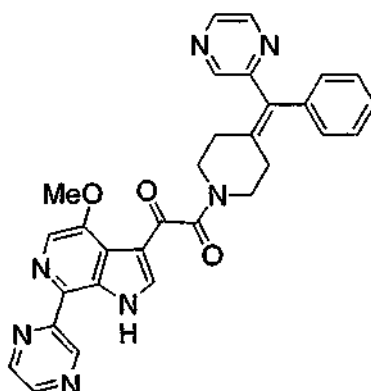


A una mezcla de AlCl₃ (3,09 g, 23,2 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂-MeNO₂ (4:1) se añadió 4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol (0,525 g, 2,32 mmol) en forma de un sólido. A la solución resultante de color bermellón se añadió cloruro de metil oxalilo (0,853 ml, 9,28 mmol) gota a gota y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente a continuación acetato amónico acuoso en frío al 20 % y se añadió EtOAc. La emulsión resultante se filtró y el residuo se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar éster de metilo del ácido 4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol-3-il-oxoacético (0,494 g, 68 %) en forma de un sólido de color parduzco: LCMS m/e 313 (M+H)⁺. Este material (0,456 g, 1,46 mmol) se recogió en 20 ml de MeOH, se añadió K₂CO₃ 1 M (5,84 ml, 5,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución después se diluyó con agua (4 ml) y se concentró al vacío. La solución acuosa resultante se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 1-2 con HCl 6 N. Ésto proporcionó un precipitado de color amarillo brillante que se filtró, se lavó con HCl 0,1N frío y éter y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,309 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s a, 1H), 9,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).
LCMS: m/e 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(pirazinil)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



Procedimiento General: Una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(pirazin-2-il)-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,028 g, 0,080 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se trató con TFA (0,40 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 h, los compuestos volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en CHCl₃ (4 ml). A esta mezcla se añadió ácido 4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol-3-il-oxoacético (0,027 g, 0,080 mmol), iPr₂NEt (0,14 ml, 0,80 mmol) y a continuación BOPCl (0,020 g, 0,080 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió con EtOAc- H₂O, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporó. El

residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,014 g, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo:

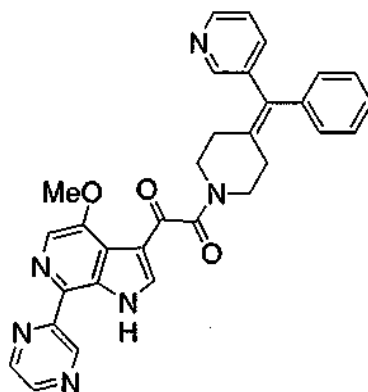
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,72 (s, a, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,51 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 5,8, 6,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 5,8, 6,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 5,8, 5,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,49 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H).

LCMS: m/e 532 ($M+H$) $^+$.

Los Ejemplos de los Compuestos 71-100 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 70.

10 Ejemplo 71

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(piridin-3-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



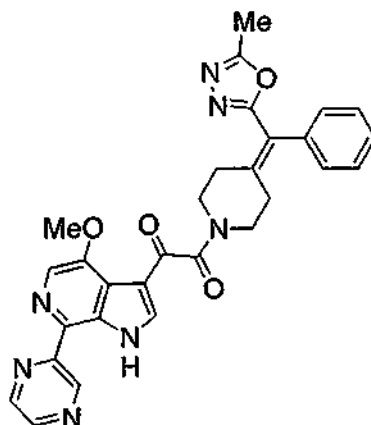
Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (rendimiento de un 42 %):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,72 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,52-8,42 (m, 2H), 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,37-7,22 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).

LCMS: m/e 531 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 72

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



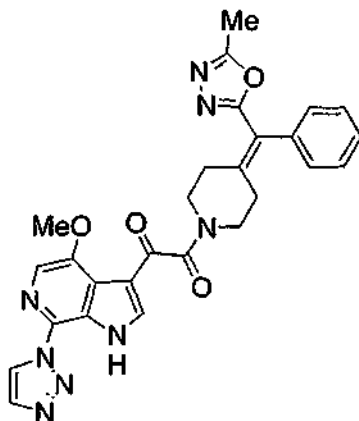
Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento de un 35 %):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,72 (s, 1H), 9,83 (s, 0,5H), 9,81 (s, 0,5H), 8,59 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 3H), 4,11 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,5H), 3,93 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 6,0, 5,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 1,5H), 2,42 (s, 1,5H).

LCMS: m/e 536 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 73

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(1,2,3-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



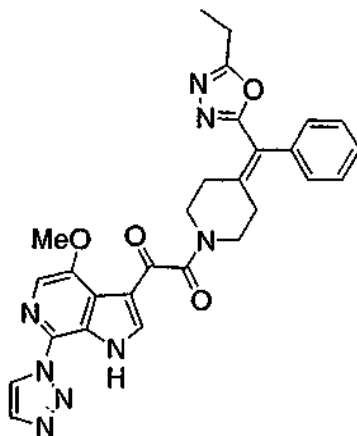
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 50 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1), 8,30 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (m, 3), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,1 (3H 2s), 3,96 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,52 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,50 (s, 1,5H), 2,47 (s, 1,5H), 2,46 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

LCMS: m/e 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(1,2,3-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



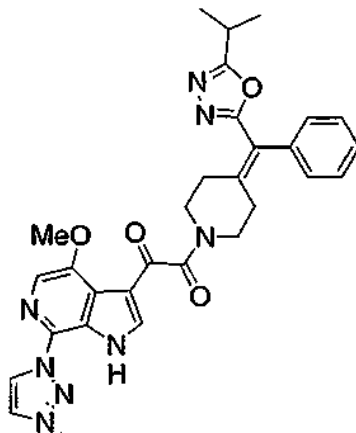
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 38 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,30 (s a, 1), 7,95 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 3), 7,24 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 1,5H), 4,08 (s, 1,5H), 3,96 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,81 (c, J = 7,58 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,47 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H).

LCMS: m/e 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(1,2,3-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:

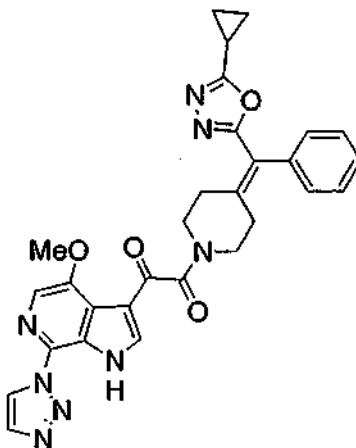


- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 50 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,08 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,30 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 3), 7,24 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,5H), 3,96 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS: m/e 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(1,2,3-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:

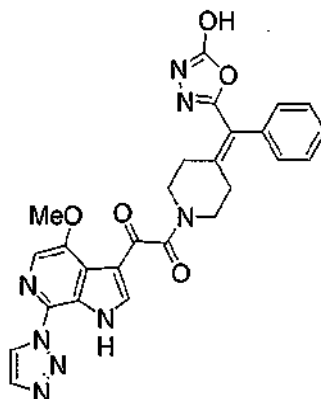


15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 45 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,30 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,22 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,5H), 3,95 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,07 (t, J = .56 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,52 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,07 (m, 4H). LCMS: m/e 551 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(1,2,3-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



5

Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 6 %):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,08 (m, 1H m), 8,74 (m, 1H), 8,29 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,23 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 1,5H), 4,09 (s, 1,5H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,46 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,40 (t, J = 6,1 Hz, 1H).
LCMS: m/e 527 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

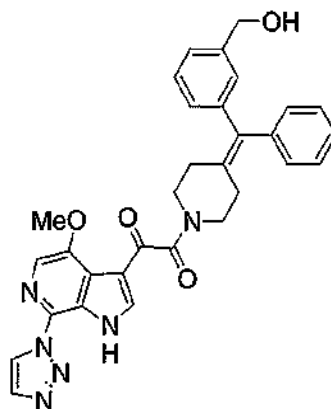
10

Ejemplo 78

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(3-hidroximetilfenil)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(1,2,3-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:

15

(Ejemplo de Referencia)



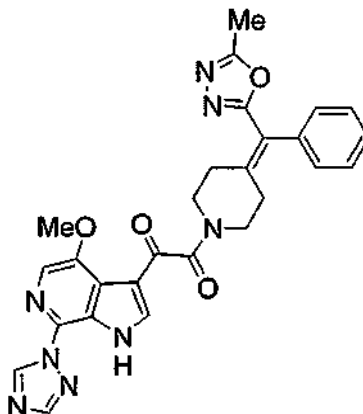
Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 46 %):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,02 (m, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,26 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,15 (m, 5H), 4,71 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,81 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 5,5 Hz, 2H).
LCMS: m/e 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Ejemplo 79

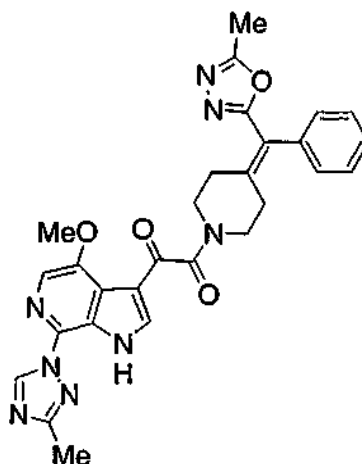
Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 50 %):
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,98 (m, 1H), 8,27 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) 4,08 (s, 3H), 3,95 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,53 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,04 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,52 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,50 (s, 1,5H), 2,46 (s, 1,5H), 2,46 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H),
 10 LCMS: m/e 525 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 80

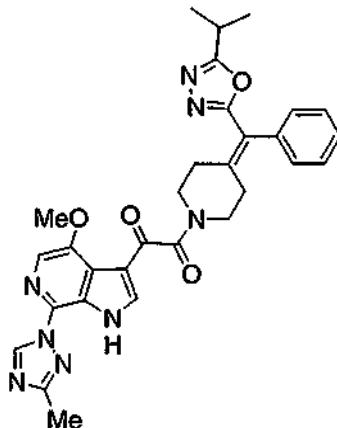
Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 73 %):
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,01 (s, 0,5H), 11,00 (s, 0,5H), 9,10 (s, 0,5H), 9,09 (s, 0,5H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (s, 0,5H), 7,73 (s, 0,5H), 7,39 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,92 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,74 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 5,6, 6,1$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 5,6, 6,1$ Hz, 1H), 3,06 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J = 5,6, 6,1$ Hz, 1H), 2,56 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,49 (m, 1H), 2,47 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,42 (m, 1H).
 20 LCMS: m/e 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 81

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



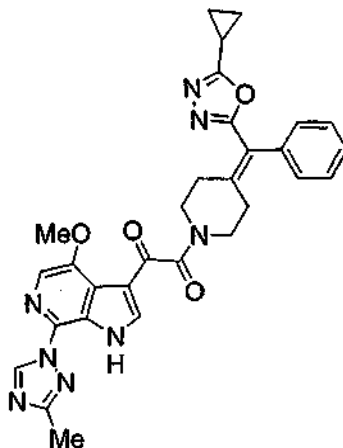
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 54 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (s, 0,5H), 11,00 (s, 0,5H), 9,11 (s, 0,5H), 9,10 (s, 0,5H), 8,21 (dd, J = 3,0, 5,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 0,5), 7,73 (s, 0,5H), 7,37 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,99 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,50 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 1,30 (m, 6H).

LCMS: m/e 567 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



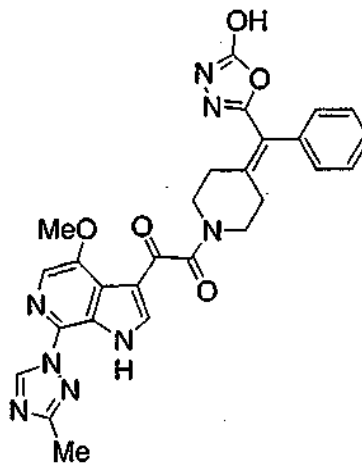
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 51 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (s, 0,5H), 11,01 (s, 0,5H), 9,10 (s, 0,5H), 9,09 (s, 0,5H), 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 8,19 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 7,73 (s, 0,5H), 7,72 (s, 0,5H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,55 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,03 (m, 4H).

LCMS: m/e 565 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 52 %):

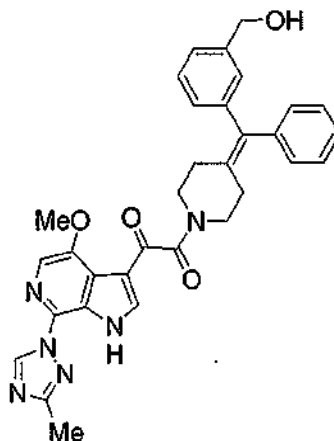
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,03 (s, 0,5H), 11,01 (s, 0,5H), 9,10 (s, 0,5H), 9,09 (s, 0,5H), 8,23 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 0,5H), 7,76 (s, 0,5H), 7,74 (s, 0,5H), 7,45-7,30 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 2,42 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 1,68 (s a 1H).

LCMS: m/e 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 84

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(3-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:

- 15 (Ejemplo de Referencia)



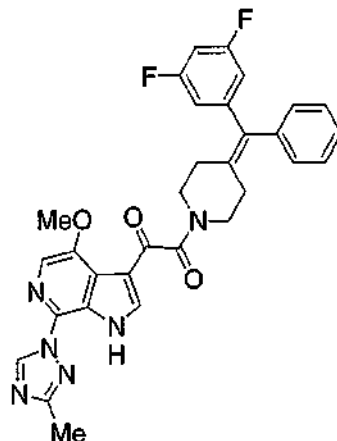
Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 36 %):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10-99 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,03 (m, 9H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,77 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,55 (s a, 1H).

LCMS: m/e 563 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 85

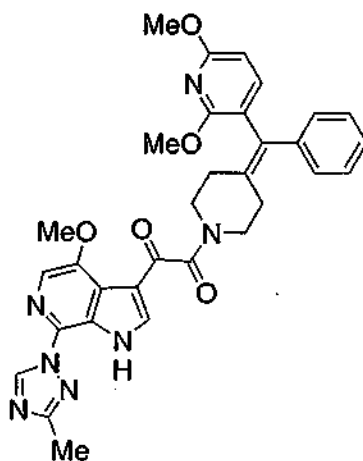
Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(3,5-difluorofenil)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 57 %):
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,37-7,20 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,73-6,60 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,42 (m, 2H).
 LCMS: m/e 569 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 86

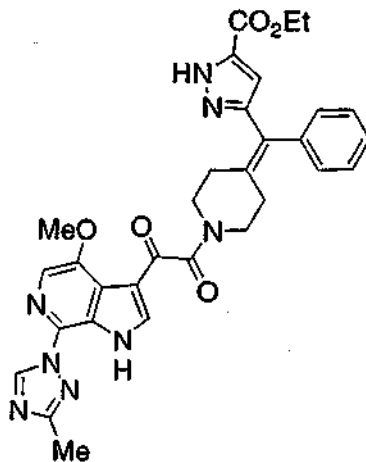
Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(2,5-dimetoxipiridin-3-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 24 %):
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,99 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 2,0, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31-7,08 (m, 6H), 6,27 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 6,22 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 4,05 (s, 3H), 3,91 (s, 1,5H), 3,90 (s, 1,5H), 3,87 (s, 1,5H), 3,85 (s, 1,5H), 3,78 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (s a, 1H), 2,44 (s a, 1H), 2,32 (s a, 1H), 2,24 (m, 1H).
 20 LCMS m/e 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

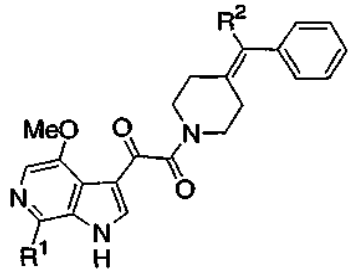
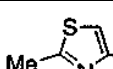
Ejemplo 87

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-carboxietil-pirazin-3-il)-metileno)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:

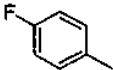
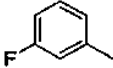
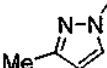
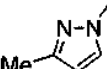
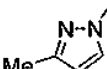
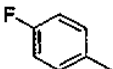
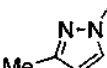
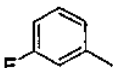
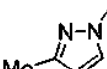
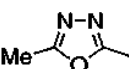
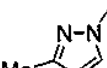
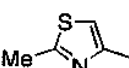


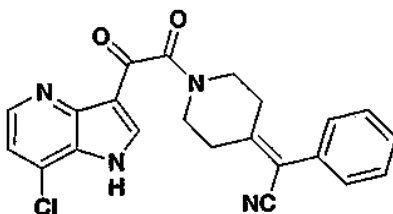
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (rendimiento de un 56 %):
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,02 (s, 0,5H), 11,01 (s, 0,5H), 9,09 (s, 0,5H), 9,08 (s, 0,5H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (s, 0,5), 7,73 (s, 0,5H), 7,41-7,24 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,68 (s, 0,5H), 6,63 (s, 0,5H), 4,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,85 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,55 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H), 2,48 (dd, J = 5,6, 6,1 Hz, 1H), 2,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 1,60 (s a, 1H), 1,36 (m, 3H).
 LCMS: m/e 595 (M+H) $^+$.

TABLA 2: Derivados representativos de 4-metoxi-7-sustituido-6-azaindol

			
Ejemplo	R 1	R 2	LCMS: m/e (M+H) $^+$
88		Br	522
89		Br	533
90			537
91			551
92			521

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	LCMS: m/e (M+H) ⁺
93			548
94			548
95			539
96			534
97			550
98			550
99			538
100			553

Ejemplo 101**Preparación de {1-[2-(7-Cloro-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)-2-oxo-acetil]-piperidin-4-iliden}-fenil-acetonitrilo**

5

A una solución de ácido (7-cloro-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)-oxo-acético (1,5 g, 6,7 mmol) y fenilpiperidin-4-iliden acetonitrilo (1,3 g, 6,7 mmol) en DMF (50 ml) se añadió DEPBT (3,15 g, 10,5 mmol) y etil diisopropilamina (6,1 ml, 35 mmol). La solución se agitó 20 h, se concentró al vacío y se repartió entre Na₂CO₃ al 5 % (ac.) (80 ml) y EtOAc (5 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Cromatografía Biotage (SiO₂, EtOAc al 30 %/Hex a EtOAc al 100 %) y por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (300 mg, 0,74 mmol, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10

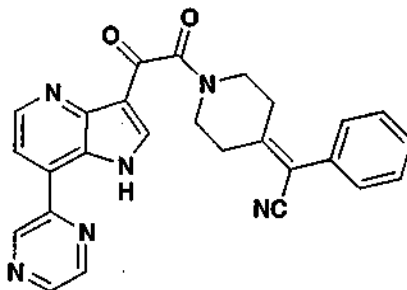
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 0,5H), 8,80 (s, 0,5H), 8,64 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 8,61 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 7,87 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 7,49-7,30 (m, 5H), 3,96 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H).

15

LCMS: m/e 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

{1-[2-Oxo-2-(7-pirazin-2-il-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)-acetil]-piperidin-4-iliden}-fenil-acetonitrilo



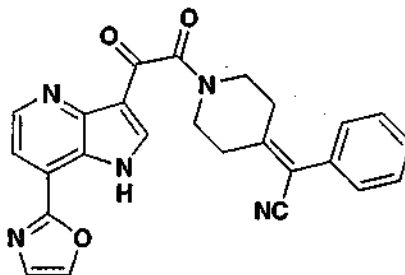
Una mezcla de **compuesto del Ejemplo 101** (30 mg, 0,074 mmol), 2-tributylestannanil pirazina (82 mg, 0,22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (88 mg, 0,076 mmol) y dioxano (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 140 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el **compuesto del título** (2,6 mg, 0,0058 mmol, 9 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,65 (s, 0,5H), 9,64 (s, 0,5H), 8,98 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 8,78 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 9,77 (s, 0,5H), 8,76 (s, 0,5H), 8,50 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 8,47 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,52-7,31 (m, 5H), 3,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

LCMS: m/e 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

{1-[2-(7-Oxazol-2-il-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)-2-oxo-acetil]-piperidin-4-iliden}-fenil-acetonitrilo



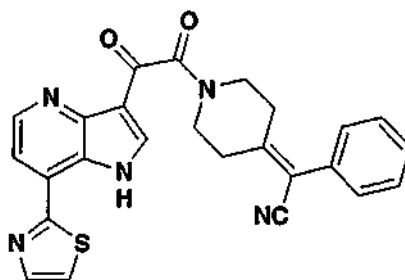
Una mezcla de **compuesto del ejemplo 101** (30 mg, 0,074 mmol), 2-tributylestannanil oxazol (106 mg, 0,30 mmol), Pd(PPh₃)₄ (129 mg, 0,112 mmol) y dioxano (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 120 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el **compuesto del título** (11,3 mg, 0,026 mmol, 39 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 8,78 (s, 0,5H), 8,78 (s, 0,5H), 8,77 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 8,38 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 5,8 Hz, 0,5H), 8,29 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,73 (s a, 0,5H), 7,72 (s a, 0,5H), 7,50-7,32 (m, 5H), 3,98 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

LCMS: m/e 438 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

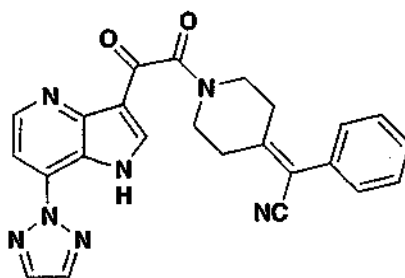
{1-[2-Oxo-2-(7-tiazol-2-il-1H-pirrol-3,2-b)piridin-3-il]-acetil]-piperidin-4-iliden}-fenil-acetonitrilo



5 Una mezcla de **Ejemplo 101** (30 mg, 0,074 mmol), 2-tributylestannanil tiazol (111 mg, 0,30 mmol), Pd(PPh₃)₄ (172 mg, 0,149 mmol) y dioxano (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 120 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el **compuesto del título** (5,6 mg, 0,012 mmol, 19 %) en forma de un sólido de color naranja. LCMS: m/e 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

10 **{1-[2-Oxo-2-(7-[1,2,3]triazol-2-il-1H-pirrol-3,2-b)piridin-3-il]-acetil]-piperidin-4-iliden}-fenil-acetonitrilo**



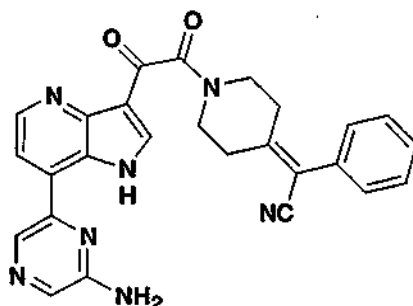
15 Una mezcla de **compuesto del ejemplo 101** (34 mg, 0,084 mmol), 1,2,3-triazol (0,40 ml, 6,9 mmol), cobre metálico (5,4 mg, 0,084 mmol) y K₂CO₃ (11,5 mg, 0,083 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 160 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml), se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el **compuesto del título** (3,1 mg, 0,026 mmol, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80-8,67 (m, 3H), 8,45-8,35 (m, 3H), 7,52-7,30 (m, 5H), 3,98 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 6,7, 5,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H).

20 LCMS: m/e 438 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

(1-[2-[7-(6-Amino-pirazin-2-il)-1H-pirrol-3,2-b]piridin-3-il]-2-oxo-acetil]-piperidin-4-iliden)-fenil-acetonitrilo



25 Una mezcla de **compuesto del ejemplo 101** (35 mg, 0,087 mmol), 5-tri-n-butylestannanilpirazina-2-ilamina (135 mg, 0,35 mmol), Pd(PPh₃)₄ (202 mg, 0,174 mmol) y dioxano (1 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 160

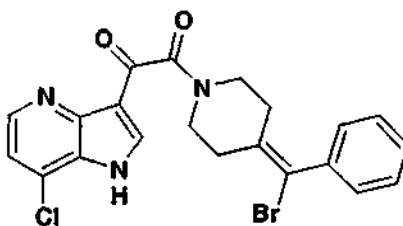
°C durante 0,5 h con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el **compuesto del título** (9,2 mg, 0,020 mmol, 23 %) en forma de un sólido de color naranja.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 0,5H), 8,79 (s, 0,5H); 8,77 (s, 0,5H), 8,77 (s, 0,5H), 8,72 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 8,69 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 8,45 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 8,45 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 8,16 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 7,50-7,32 (m, 5H), 3,99 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

LCMS: m/e 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

1-[4-(Bromo-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-etano-1,2-diona



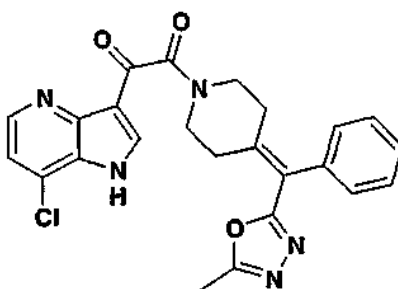
A una solución de ácido (7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-oxo-acético (191 mg, 0,87 mmol), sal de clorhidrato de 4-(bromofenil-metilen)-piperidina (245 mg, 0,85 mmol) y diisopropiletilamina (440 mg, 3,4 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió BOPCI (261 mg, 1,02 mmol). La solución de reacción se agitó dos días, se trató con diisopropiletilamina adicional (440 mg, 3,4 mmol) y BOPCI (130 mg, 0,50 mmol) y se agitó tres días. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para producir el **compuesto del título** que se muestra (293 mg, 0,64 mmol, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 5,5 Hz, 0,5H), 8,75-8,72 (m, 0,5H), 8,72 (s, 0,5H), 8,71 (s, 0,5H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 5H), 3,80 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,58 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,48 (s a, 1H), 2,78 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,39 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,32 (s a, 1H),

LCMS: m/e 458 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

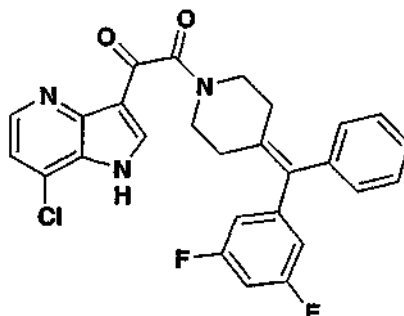
1-(7-Cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-2-[4-[(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil-metilen]-piperidin-1-il]-etano-1,2-diona



Éster de terc-butilo del ácido 4-[(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil-metilen]-piperidina-1-carboxílico (30 mg, 0,085 mmol) se agitó con HCl 4,0 M en dioxano (2,0 ml) durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante, ácido (7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-oxo-acético (27 mg, 0,12 mmol), y diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,9 mmol) se disolvieron en cloroformo (2 ml) y se trató con BOPCI añadido (34 mg, 0,13 mmol). La solución de reacción se agitó tres días, se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para producir la sal de TFA del **compuesto del título mostrado** (43 mg, 0,075 mmol, 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 0,5H), 8,77 (s, 0,5H), 8,61 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 8,59 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,86 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,84 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,46-7,18 (m, 5H), 3,92 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 2,48 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,48-2,42 (m, 1H).

LCMS: m/e 462 (M+H)⁺.

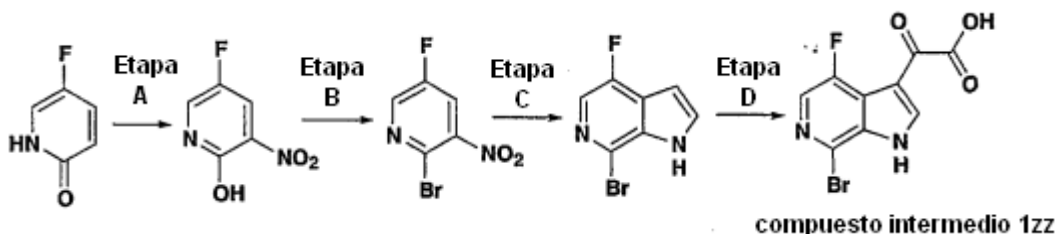
Ejemplo 109**1-(7-Cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-2-{4-[(3,5-difluoro-fenil)-fenil-metilen]-piperidin-1-il}-etano-1,2-diona**

Éster de terc-butilo del ácido 4-[(3,5-difluoro-fenil)-fenil-metilen]-piperidina-1-carboxílico (29 mg, 0,074 mmol) se agitó con HCl 4,0 M en dioxano (2,0 ml) durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante, ácido (7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-oxo-acético (27 mg, 0,12 mmol), y diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,9 mmol) se disolvieron en cloroformo (2 ml) y se trató con BOPCl añadido (34 mg, 0,13 mmol). La solución de reacción se agitó tres días, se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para producir la sal de TFA del **compuesto del título mostrado** (37 mg, 0,061 mmol, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 0,5H), 8,70 (s, 0,5H), 8,59 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 8,58 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,80 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,79 (d, J = 6,1 Hz, 0,5H), 7,39-7,12 (m, 5H), 6,87-6,71 (m, 3H), 3,81 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,60 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 2,52 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,41 (p, J = 6,0 Hz, 1 H), LCMS: m/e 492 (M+H)⁺.

Compuesto Intermedio 1zz

El Compuesto Intermedio 1zz, se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



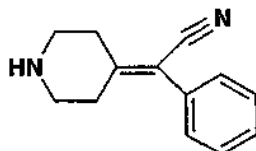
A) HNO₃ fumante, H₂SO₄;

B) POBr₃/DMF, 110 °C;

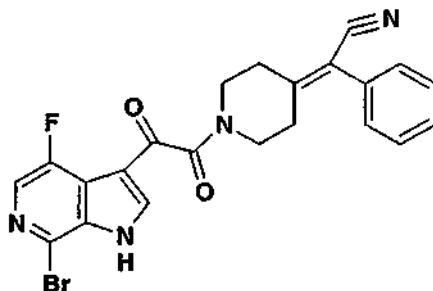
C) bromuro de vinilmagnesio, THF, -78 °C - -20 °C

D) AlCl₃, cloruro de metiletilimidazolio, ClCOCO₂Me

El Compuesto Intermedio 1zz se aisló en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 289, Tr = 0,85 min.

Compuesto Intermedio 2zz

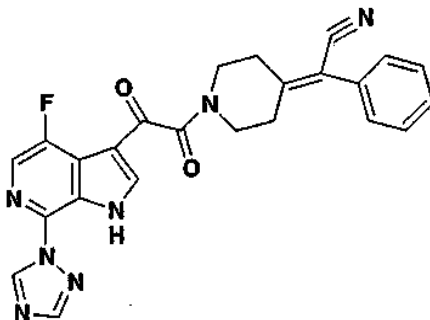
El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos generales que se han descrito anteriormente.

Compuesto Intermedio 3zz

Una mezcla de compuesto intermedio 1zz (760 mg, 2,65 mmol), Compuesto Intermedio 2zz (577 mg, 2,92 mmol), HOBT (811 mg, 5,30 mmol) EDAC (1,0 g, 5,30 mmol) y NMM (1,80 ml, 15,90 mmol) en DMF (5,0 ml)) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (30 ml), a continuación se lavó con agua (25 ml x 2) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó en metanol. Después de la filtración, el sólido se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (385 mg, 31 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 9,41 (s a, 1H); 8,27-8,26 (m, 1H); 8,12-8,10 (m, 1H); 7,44-7,25 (m, 5H); 3,95-2,59 (m, 8H). LC/MS: (ES $^+$) m/z ($m+H$) $^+$ = 469. Tr = 1,52 min.

Ejemplo 110

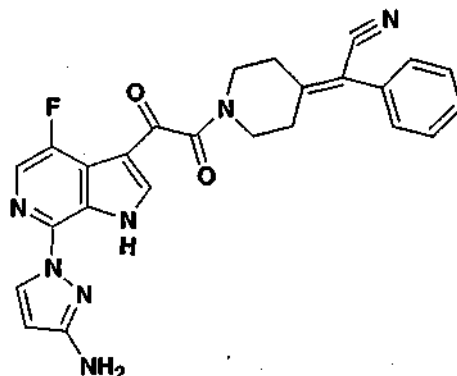
{1-[2-(4-Fluoro-7-[1,2,4]triazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxo-acetil]-piperidin-4-iliden}-fenil-acetonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de compuesto intermedio 3zz (300 mg, 0,64 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente (acoplamiento de Cu) usando los reactivos y cantidades siguientes: 1,2,3-triazol (1,3 g, 19,2 mmol); carbonato potásico (88 mg, 0,64 mmol); Cobre (41 mg, 0,64 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón (78 mg, 27 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 11,09 (s a, 1H); 9,28-9,27 (m, 1H); 8,32-8,31 (m, 1H); 8,22 (m, 1H); 8,09-8,08 (m, 1H); 7,49-7,25 (m, 5H); 3,96-2,61 (m, 8H). LC/MS: (ES $^+$) m/z ($m+H$) $^+$ = 456, Tr = 1,56 min.

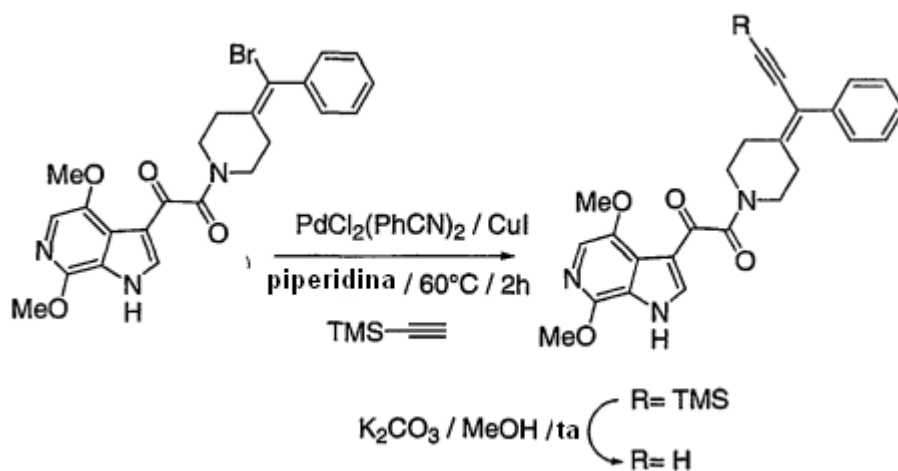
Ejemplo 111

(1-{2-[7-(3-Amino-pirazol-1-il)-4-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-2-oxo-acetil}-piperidin-4-iliden)-fenil-acetonitrilo



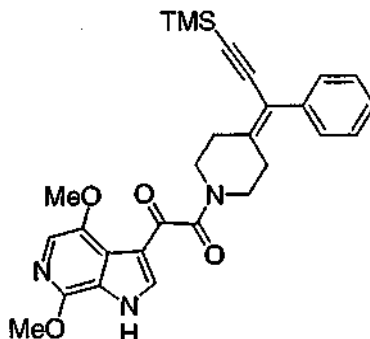
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de compuesto intermedio 3zz (105 mg, 0,22 mmol) de acuerdo con procedimientos generales que se han descrito anteriormente (acoplamiento de Cu) usando los reactivos y cantidades siguientes: 3-aminopirazol (450 mg, 5,41 mmol); carbonato potásico (30 mg, 0,22 mmol); cobre (16 mg, 0,25 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (13,6 mg, 3,5 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO): 12,40 (s a, 1H); 8,37-8,29 (m, 2H); 8,08-8,02 (m, 1H); 7,55-7,35 (m, 5H); 5,93-5,90 (m, 1H); 3,85-2,49 (m, 8H). LC/MS: (ES $^+$) $m/z(m+H)^+$ = 470, Tr = 1,57 min.
- 10

ESQUEMA 31



Ejemplo 112

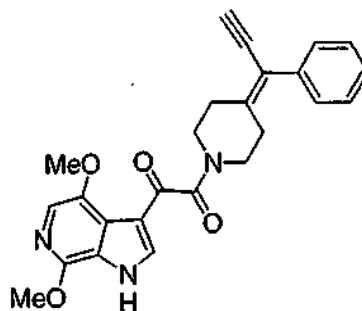
Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(2-trimetilsililetin-1-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



- 5 Tal como se muestra en el Esquema 31 a una solución de de 1-[4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0,094 g, 0,195 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0,005 g, 0,0117 mmol), y CuI (0,005 mg, 0,0252 mmol) en piperidina (1,5 ml) se añadió trimetilsililacetileno (0,070 ml, 0,495 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y H_2O , la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, (H_2O y salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,038 g, 39 %). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (s, a, 1H), 7,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,33-7,15 (m, 6H), 3,89 y 3,87 (s, 3H), 3,82 y 3,81 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,0, 1H), 3,59 (dd, J = 5,3, 6,1 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,82, (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,75, (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,43, (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,35, (t, J = 5,8 Hz, 1H), 0,12 y 0,06 (s, 9H). LCMS m/e 502 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

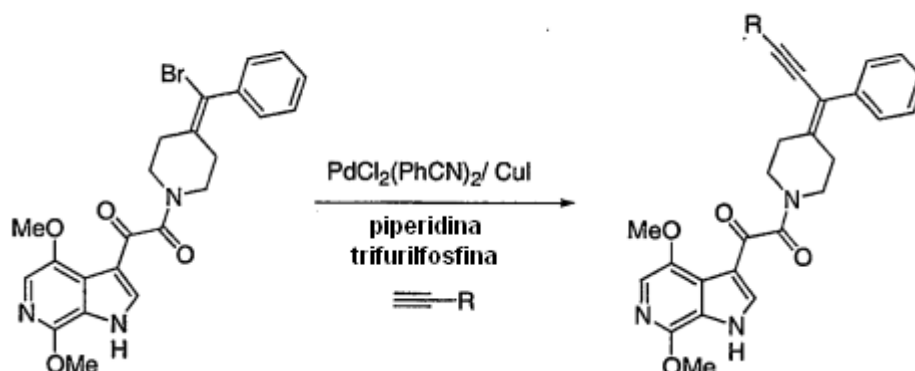
Ejemplo 113

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-etinil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



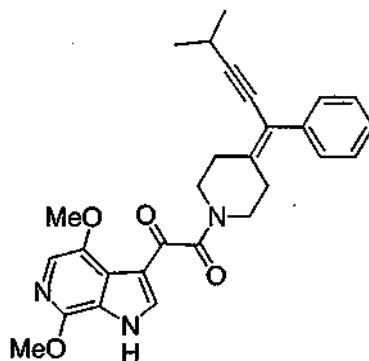
- 20 A una solución de 1-[4-(1-fenil-1-(2-trimetilsililetin-1-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0,035 g, 0,0699 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió K_2CO_3 (0,010 g, 0,0724 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se evaporó a continuación y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,027 g, 91 %). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 3,0, 9,1 Hz, 1H), 7,35-7,18 (m, 6H), 3,92 y 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 5,5, 6,1 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 1H), 1,85 (s a, 1H). LCMS m/e 430 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

ESQUEMA 47



Ejemplo 114

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(2-isopropil-etin-1-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



Procedimiento General: Tal como se muestra en el Esquema 47 a una mezcla de 1-[4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0,101 g, 0,208 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0,004 g, 0,0107 mmol), tri-2-furilfosfina (0,010 g, 0,045 mmol), CuI (0,004 g, 0,023 mmol) se añadió piperidina (2 ml), seguido de isopropilacetileno (0,11 ml, 1,07 mmol). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 3 h y el disolvente se retiró a continuación al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,212 g, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo claro:

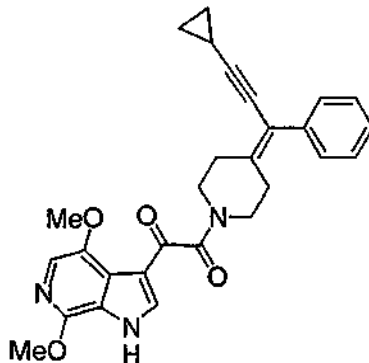
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de rotámeros a 1:1) 8,02 y 7,99 (s, 1H), 7,45 y 7,43 (s, 1H), 7,37-7,23 (m, 6H), 4,04 y 4,03 (s, 3H), 3,93 y 3,92 (s, 3H), 3,84 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 5,8, 6,0$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 5,5, 5,8$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 5,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 5,8, 6,1$ Hz, 1H), 2,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,49 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,73 y 2,67 (pent, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,49 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,21 y 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

LCMS m/e 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Los Ejemplos de los Compuestos 115-118 se preparan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 114.

Ejemplo 115

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(2-ciclopropiletin-1-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



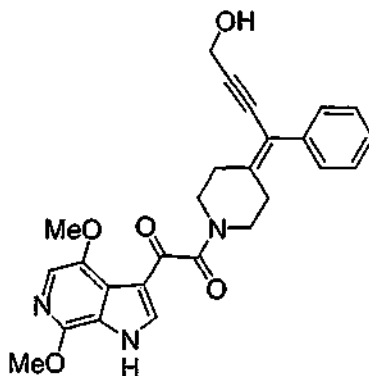
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general para dar el compuesto del título (rendimiento de un 21 %) en forma de un sólido:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 y 9,16, (s, 1H), 8,02 y 8,01, (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,46 y 7,43 (s, 1H), 7,37-7,20 (m, 5H), 4,05 y 4,03 (s, 3H), 3,93 y 3,92 (s, 3H), 3,83 (dd, $J = 5,8, 6,0$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 5,5, 6,1$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 5,6, 6,0$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 5,5, 5,8$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 5,8, 6,1$ Hz, 1H), 2,75 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J = 5,8, 6,0$ Hz, 1H), 2,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 0,85-0,63 (m, 4H).

10 LCMS m/e 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 116

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(2-hidroximetiletin-1-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



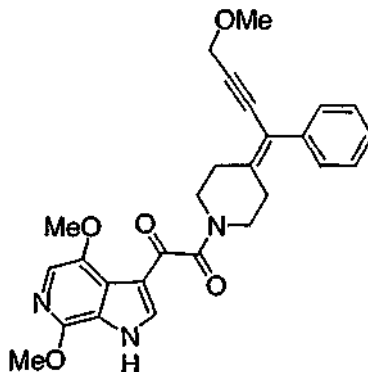
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general para dar, después de cristalización en MeOH, el compuesto del título (rendimiento de un 22 %) en forma de un sólido:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 y 8,05 (d $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 5H), 4,44 y 4,38 (s, 2H), 4,05 y 4,04 (s, 3H), 3,95 y 3,94 (s, 3H), 3,85 (dd, $J = 5,8, 6,0$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,56 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 5,5, 5,8$ Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 6,3, 5,6$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 5,8, 6,1$ Hz, 1H), 2,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,41 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H).

20 LCMS m/e 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 117

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(2-metoximetiletin-1-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:

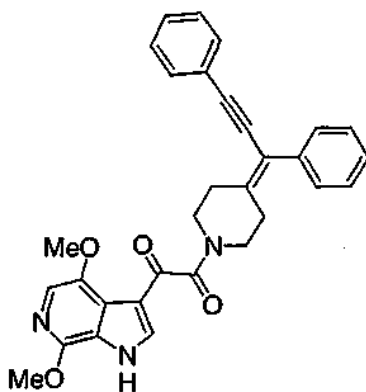


5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general para dar el compuesto del título (rendimiento de un 59 %) en forma de un sólido:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 y 9,14 (s a, 1H), 8,02 y 8,01 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,46 y 7,44 (s, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 4,28 y 4,22 (s, 1H), 4,05 y 4,04 (s, 3H), 3,93 y 3,92 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H), 3,39 y 3,34 (s; 3H), 2,88 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 5,8, 6,3 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 5,8, 5,6 Hz, 1H).
 10 LCMS m/e 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(2-feniletin-1-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:

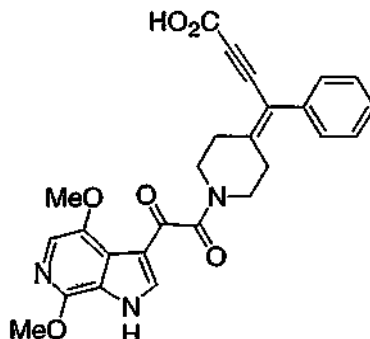


15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general para dar el compuesto del título (rendimiento de un 29 %) en forma de un sólido:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,04 y 8,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,46-7,27 (m, 11H), 4,05 y 4,04 (s, 3H), 3,94 y 3,93 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 5,5, 5,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 5,1, 6,0 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 5,8, 6,0 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 5,8, 5,5 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,49 (t, J = 5,8 Hz, 1H).
 20 LCMS m/e 506 (M+H)⁺.

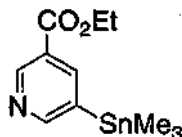
Ejemplo 119

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(2-carboxietin-1-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



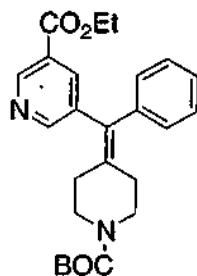
- 5 A una solución de LDA [preparada a partir de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,15 ml, 1,070 mmol) y $n\text{-BuLi}$ (0,52 ml, 0,936 mmol)] en THF (3 ml) a -78°C en atmósfera de Ar se añadió 1-[4-(1-fenil-1-etinil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0,160 g, 0,373 mmol). La solución se dejó en agitación durante 30 min y a continuación se añadió un gran exceso de hielo seco en polvo directamente en el matraz. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó a continuación con HCl acuoso al 10 %. La mezcla se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H_2O y salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,026 g, 15 %):
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 y 8,12 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 6H), 4,04 y 4,03, (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,88 (m 1H), 3,69 (dd, $J = 5,3, 6,3$ Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,97 (dd, $J = 5,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 5,1, 6,3$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 5,5, 6,4$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 5,1, 6,3$ Hz, 1H). LCMS m/e 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- 15

Preparación de 3-Trimetilestannil-5-carboxietilpiridina:



- 20 Una mezcla de 3-bromo-5-carboxietilpiridina (0,108 g, 0,469 mmol), hexametildiestaño (0,088 ml, 0,422 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,010 g, 0,008 mmol) en THF seco (2 ml) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 min. A continuación, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80°C (temperatura del baño de aceite) durante 16 h. La mezcla enfriada se evaporó a continuación a sequedad y el residuo se cromatografió (SiO_2 / hexano-EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (0,113 g, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo transparente:
- 25 LCMS: m/e 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(5-carboxietilpiridin-3-il)-metilen)-piperidina-1-carboxílico:



- 30 Una mezcla de 3-trimetilestannil-5-carboxietilpiridina (0,298 g, 0,949 mmol) y éster de terc-butilo del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,334 ml, 0,949 mmol) en THF seco (5 ml) se desgasificó con una

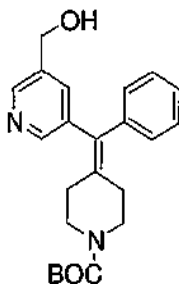
corriente de burbujas de Ar durante 10 min. A esta solución se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,033 g, 0,047 mmol) y a continuación el recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 90 °C (temperatura del baño de aceite) durante 16 h. La mezcla enfriada se evaporó a continuación a sequedad y el residuo se cromatografió (SiO₂/ hexano-EtOAc, 7:3) para dar el compuesto del título (0,294 g, 73 %) en forma de un

aceite de color amarillo transparente:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,34-7,23 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,36 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (m, 3H).

LCMS: m/e 423 (M+H)⁺.

Preparación de Éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(5-hidroximetilpiridin-3il)-metilen)-piperidina-1-carboxílico:

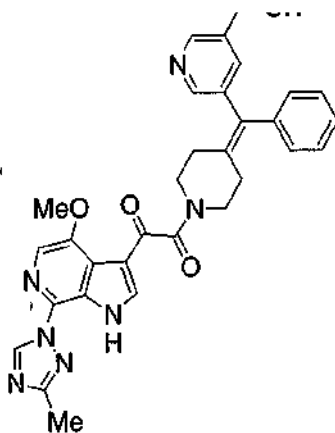


A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(1-fenil-1-(5-carboxietilpiridin-3il)-metilen)-piperidina-1-carboxílico (0,058 g, 0,137 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió LAH (0,334 ml, 0,949 mmol) en porciones durante más de 10 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 30 min y a continuación se inactivó con una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (5 ml). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,046 g, 87 %) en forma de un aceite de color marrón transparente: LCMS: m/e 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-hidroximetilpiridin-3-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:

(Ejemplo de Referencia)



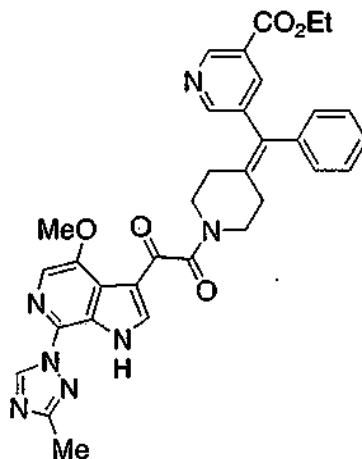
Preparado de forma análoga a la del procedimiento general del Ejemplo 70 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 8 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,00 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,49-8,41 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 0,5H), 8,20 (s, 0,5H), 7,75 (s, 1H), 7,43-7,22 (m, 3H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51-2,41 (m, 4H), 1,60 (s, 1H).

LCMS: m/e 564 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(5-carboxietilpiridin-3-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



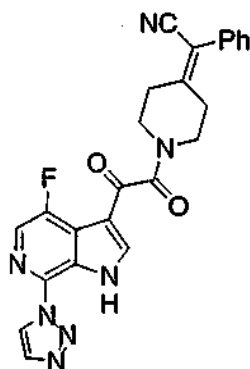
- 5 Preparado de forma análoga a la del procedimiento general del Ejemplo 70 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 12 %):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,00 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37-7,07 (m, 6H), 4,38 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,65-2,40 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

- 10 LCMS: m/e 606 ($M+H$) $^+$.

Procedimientos Experimentales Adicionales**Ejemplo 129a**

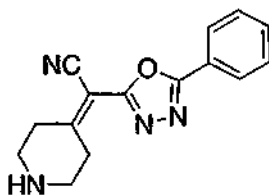
{1-[2-(4-Fluoro-7-[1,2,3]triazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxo-acetil]-piperidin-4-iliden}-fenil-acetonitrilo



15

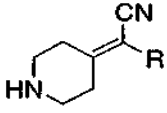
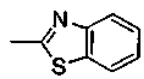
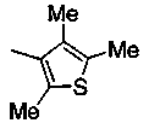
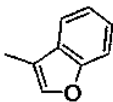
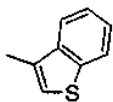
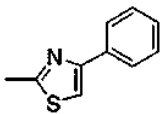
El Ejemplo 129a se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 110.

Preparación de 4-[1-Ciano-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen]-piperidina:



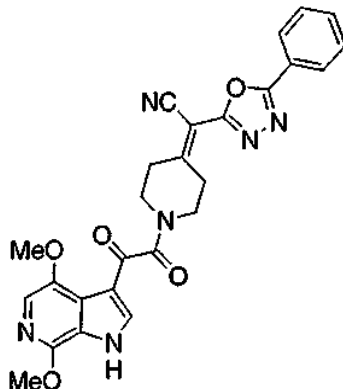
A una mezcla de N-Boc-4-piperidona (0,200 g, 1,00 mmol) y 2-(cianometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol en THF seco (5 ml), a 5 °C en atmósfera de Ar, se añadió solución de NaHMDS (1 M en THF, 1,1 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con MeOH (1 ml) y a continuación la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en HCl-dioxano (4 M, 2 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 h antes de evaporar de nuevo se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó (NaHCO₃ sat. x2 y salmuera), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título (0,212 g, 80 %) en forma de un semisólido de color rojo oscuro, que se usó como tal en la siguiente etapa: LCMS m/e 267 (M+H)⁺.

TABLA X: Compuestos intermedios de cianovinilpiperidina representativos

			
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	LCMS: m/e (M+H) ⁺
1		70	256
2		50	206
3		83	247
4		100	205
5		100	239
6		91	255
7		82	282

Ejemplo 122

Preparación de 1-[4-(1-Ciano-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



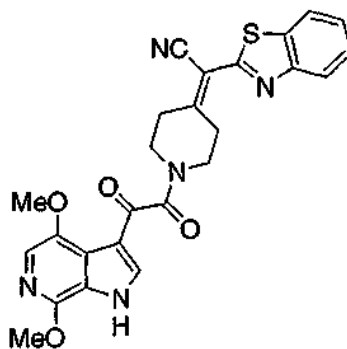
- 5 Procedimiento General: A una solución de cloruro de oxalilo (0,030 ml, 0,34 mmol) en DCM (4 ml), a 5 °C en atmósfera de Ar, se añadió DMF (0,02 ml) y la agitación se continuó a la misma temperatura durante 10 min. La mezcla se enfrió a continuación a -20 °C, una solución de ácido 4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il-oxoacético (0,060 g, 0,24 mmol) en NMP-DCM (1:2, 1,5 ml) se añadió gota a gota, y la agitación continuó a -20 °C durante 1 h. A esta mezcla se añadió una mezcla de 4-[1-ciano-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen]-piperidina (0,064 g, 0,24 mmol) y base de Hünig (0,080 ml, 0,48 mmol) en DCM (1,5 ml). Esta mezcla se agitó a 5 °C durante 1 h y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,037 g, 31 %) en forma de un sólido de color beige:

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (m, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,99 (m, 2H).
 15 LCMS m/e 499 (M+H)⁺.

Los Ejemplos de los Compuestos 123-129 se prepararon de forma análoga a la del Ejemplo 122.

Ejemplo 123

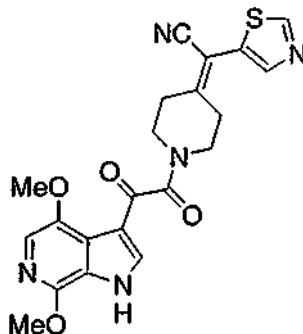
Preparación de 1-[4-(1-Ciano-1-benzotiazol-2-il)-metilen]-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título (rendimiento de un 20 %) en forma de un sólido de color beige:
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,95 (m, 2H).
 25 LCMS m/e 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

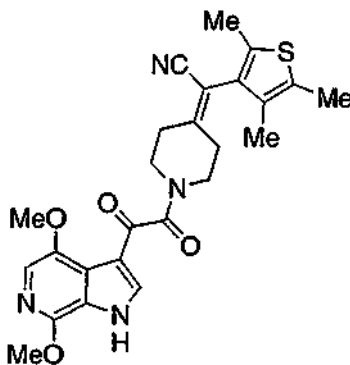
Preparación de 1-[4-(1-Ciano-1-tiazol-5-il-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título (rendimiento de un 51 %) en forma de un sólido de color blanco:
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,56 (s a, 1H), 8,79 (s, 0,5H), 8,72 (s, 0,5H), 7,96 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (s, 0,5H), 7,36 (s, 0,5H), 3,99 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 6,1, 6,0 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 6,1, 6,0 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 5,6, 3,9 Hz, 1H).
 10 LCMS m/e 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 125

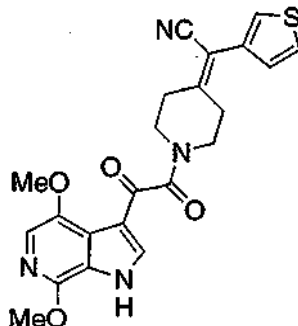
Preparación de 1-[4-(1-Ciano-1-(2,3,5-trimetiltien-4-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título (rendimiento de un 2 %) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS m/e 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 126

Preparación de 1-[4-(1-Ciano-1-tien-3-il-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:

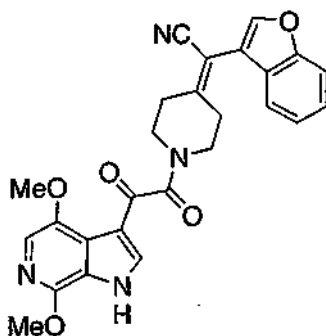


- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título (rendimiento de un 7 %) en forma de un sólido de color blanco:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (s a, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 4,19 (s, 1,5H), 4,17 (s, 1,5H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,61 (m, 2H).
LCMS m/e 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 **Ejemplo 127**

Preparación de 1-[4-(1-Ciano-1-benzofuran-3-il-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:

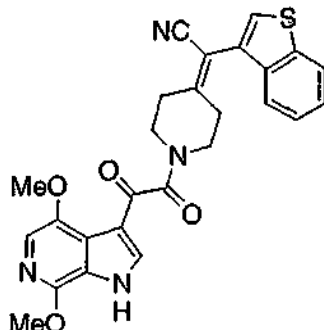


- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título (rendimiento de un 5 %) en forma de un sólido de color blanco:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (s a, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 4,03 (s, 1,5H), 4,01 (s, 1,5H), 3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 1,5H), 3,83 (s, 1,5H), 3,63 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,56 (m, 2H).
LCMS m/e 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 128

Preparación de 1-[4-(1-Ciano-1-benzotien-3-il-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



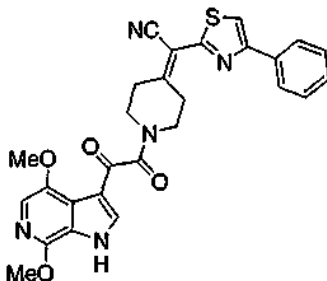
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título (rendimiento de un 20 %) en forma de un sólido de color blanco:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (s a, 1H), 8,00 (s, 0,5H), 7,97 (s, 0,5H), 7,83 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,05 (s, 1,5H), 4,02 (s, 1,5H), 3,90 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 1,5 Hz), 3,85 (s, 1,5H), 3,63 (m, 3H), 3,35 (dd, J = 6:1, 5,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 5,6, 5,5 Hz, 1H).

LCMS m/e 487 (M+H) $^+$.

Ejemplo 129

Preparación de 1-[4-(1-Ciano-1-(4-feniltiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona:



15 Preparado de acuerdo con el procedimiento general mencionado anteriormente para dar el compuesto del título (rendimiento de un 15 %) un sólido de color blanco:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (s a, 1H), 8,0-7,75 (m, 3H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 4H), 4,02 (s, 1,5H), 4,01 (s, 1,5H), 3,91 (dd, J = 6,0, 6,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 5,6, 5,5 Hz, 1H) 2,96 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 6,1, 5,6 Hz, 1H).

20 LCMS m/e 514 (M+H) $^+$.

Biología

- " μM " significa micromolar;
- "ml" significa mililitro;
- " μl " significa microlitro;
- "mg" significa miligramo;

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

Células:

- 30 • Producción de virus - Línea celular de Riñón embrionario Humana, 293T, se propagó en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero Bovino fetal al 10 % (FBS, Sigma, St. Louis, MO).

- **Infección por Virus** - Línea celular epitelial Humana, HeLa, que expresa CD4 receptoras de VIH-1 se propagó en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero Bovino fetal al 10 % (FBS; Sigma, St. Louis, MO) y complementado con 0,2 mg/ml de Geneticina (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Se produjo virus indicador infeccioso **Virus** de Una sola ronda se produjo por cotransfección de células 293 de Riñón embrionario humano con un vector de expresión de ADN de envoltura de VIH-1 y un cADN proviral que contenían una mutación por supresión de envoltura y el gen indicador de luciferasa insertado en lugar de secuencias nef del VIH-1 (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usando reactivo lipofectAMINE PLUS tal como lo describe el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Experimento

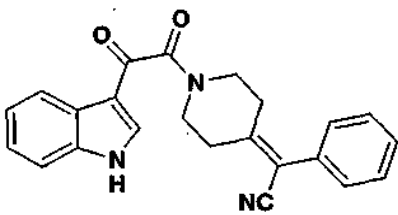
1. Células HeLa CD4 se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 1×10^4 células por pocillo en 100 μ l de Medio de Eagle Modificado con Dulbecco que contenía suero Bovino fetal al 10 % y se incubó durante una noche.
2. El compuesto se añadió en a 2 μ l de solución de dimetilsulfóxido,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

Resultados

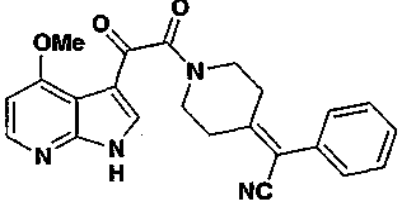
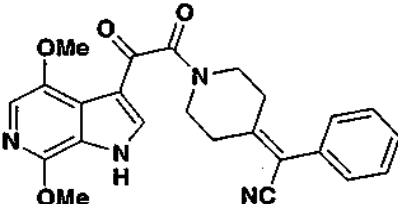
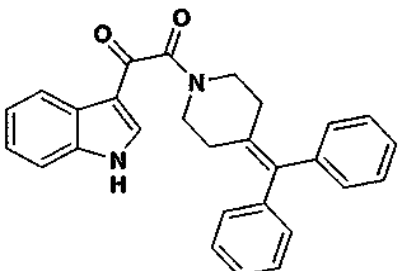
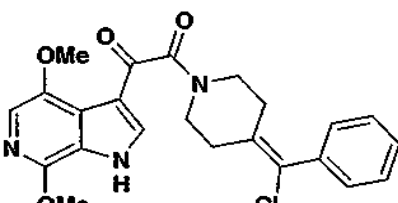
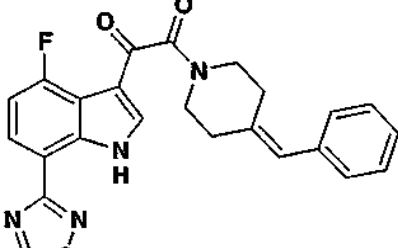
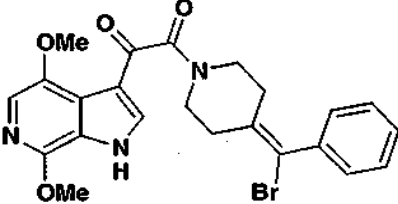
Tabla 1. Datos Biológicos clave las CE₅₀

Compuestos con CE ₅₀ > 5 μ M	Compuestos con CE ₅₀ >1 μ M pero < 5 μ M	Compuestos con CE ₅₀ < 1 μ M
Grupo C	Grupo B	Grupo A

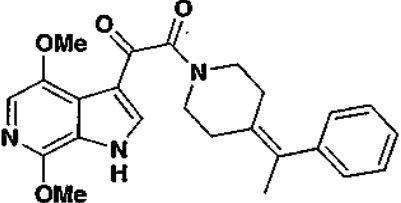
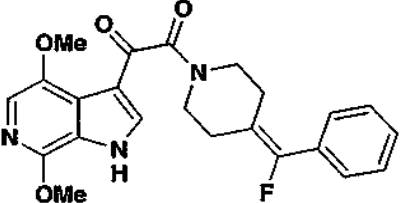
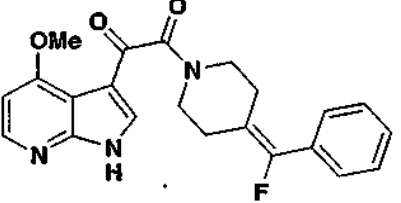
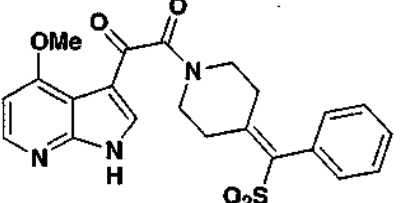
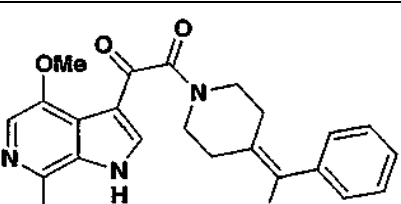
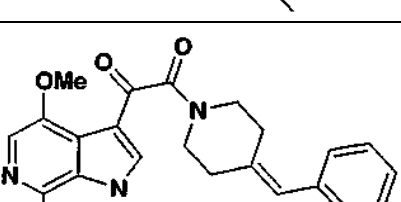
Tabla 2

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
la Ejemplo 1		B

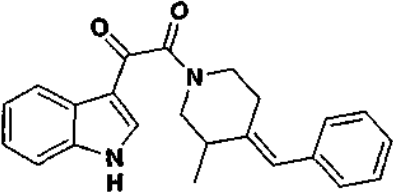
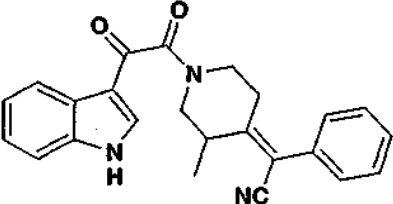
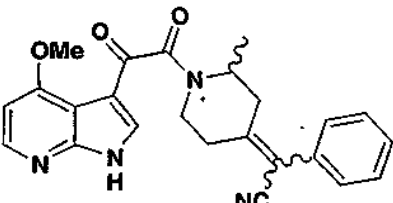
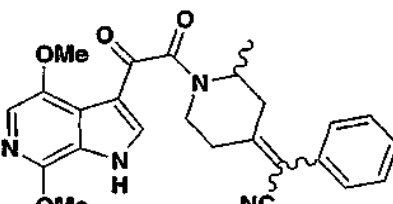
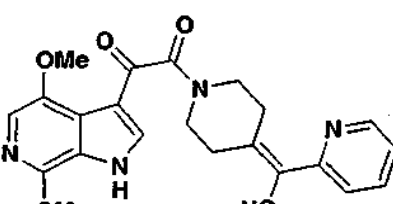
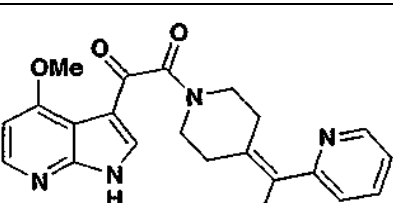
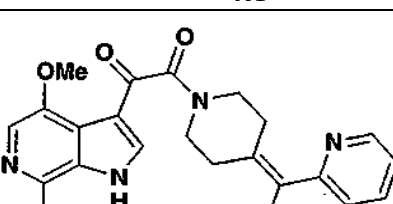
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ib Ejemplo 2		A
Ic Ejemplo 3		A
Id Ejemplo 4		B
Ie Ejemplo 5		A
If Ejemplo 6		A
Ig Ejemplo 7		A

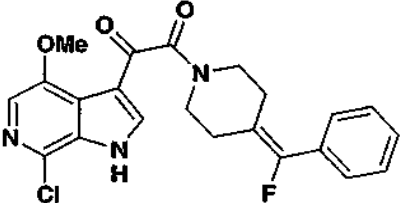
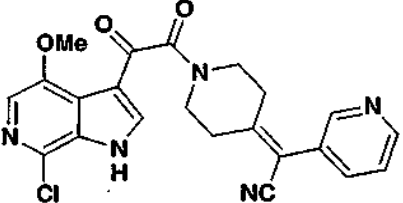
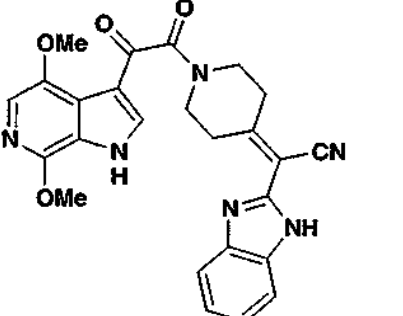
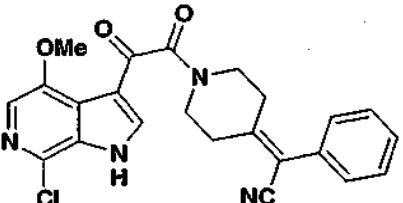
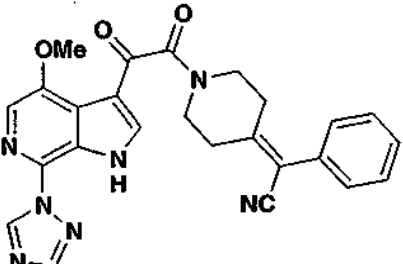
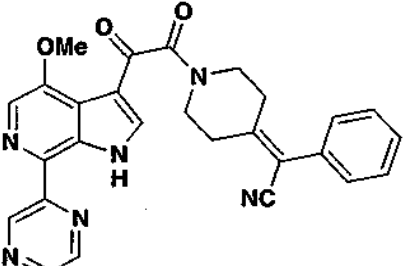
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ih Ejemplo 8		A
Ii Ejemplo 9		A
Ij Ejemplo 10		A
Ik Ejemplo 11		
Il Ejemplo 12		B
Im Ejemplo 13		C

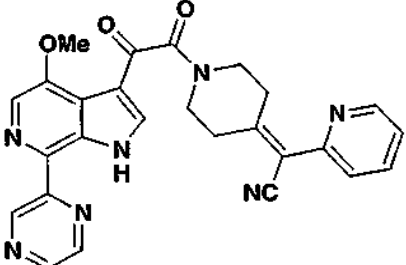
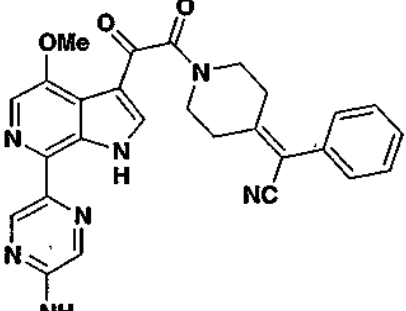
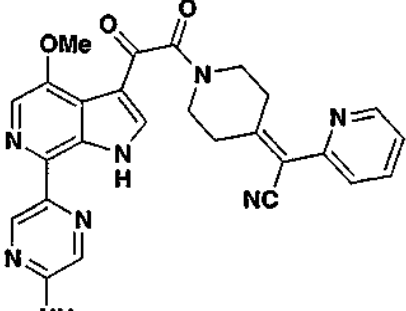
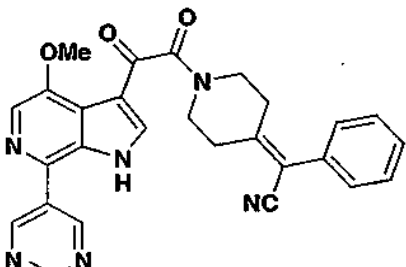
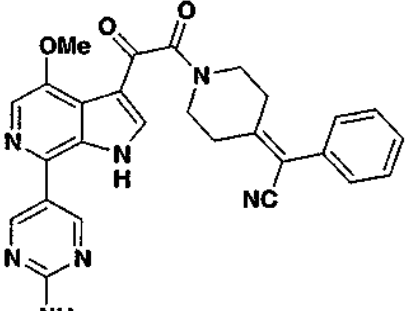
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
In Ejemplo 14		B
Io Ejemplo 15		A
Ip Ejemplo 16		A
Iq Ejemplo 17		A
Is Ejemplo 18		A
It Ejemplo 19		A
Iu Ejemplo 20		A

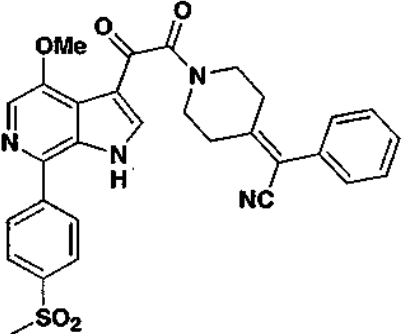
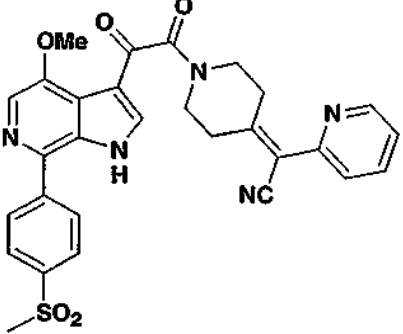
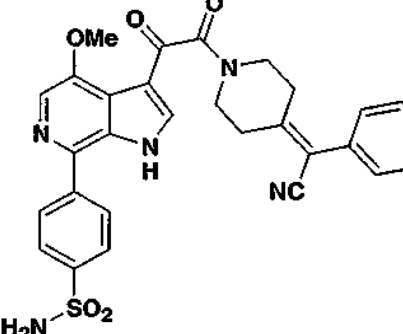
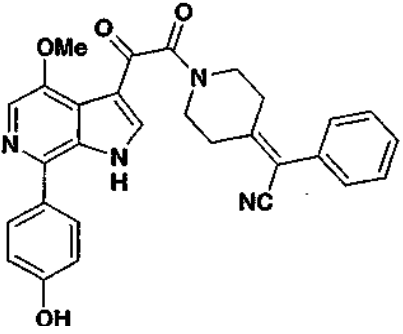
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Iv Ejemplo 21		A
Iw Ejemplo 22		A
Ix Ejemplo 23		A
Iy Ejemplo 24		A
Ejemplo 25		A
I-C-001 Ejemplo 26		A

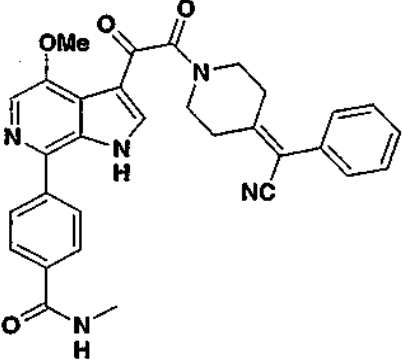
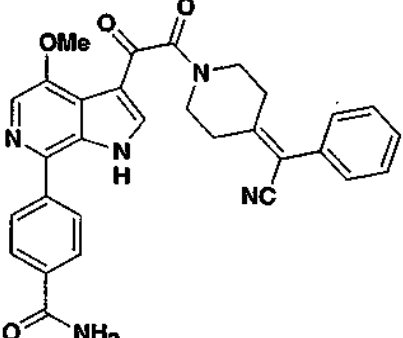
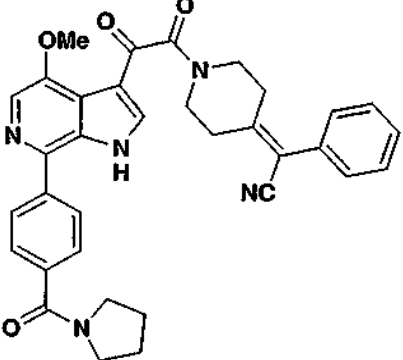
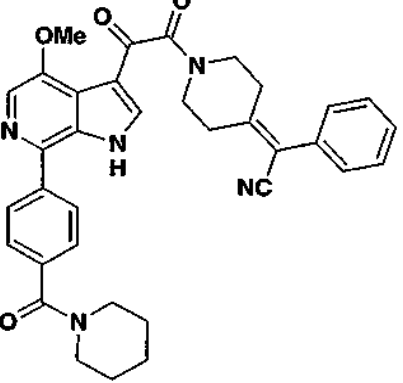
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
I-C-002 Ejemplo 27		A
I-C-003 Ejemplo 28		A
I-C-004 Ejemplo 29		A
I-C-005 Ejemplo 30		A
I-C-006 Ejemplo 31		A

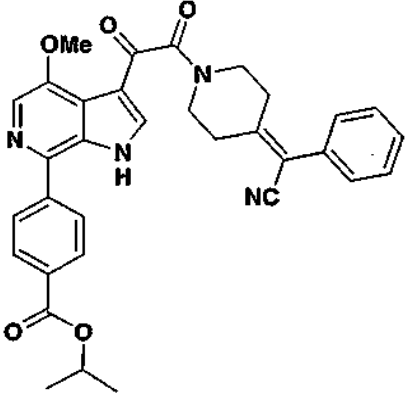
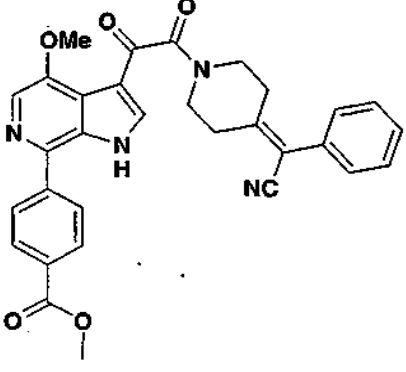
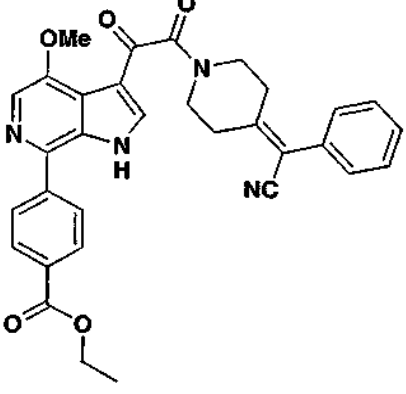
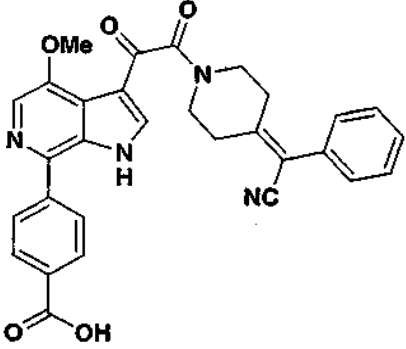
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
I-C-007 Ejemplo 32		A
I-C-008 Ejemplo 33		A
I-C-009 Ejemplo 34		A
I-C-010 Ejemplo 35		A

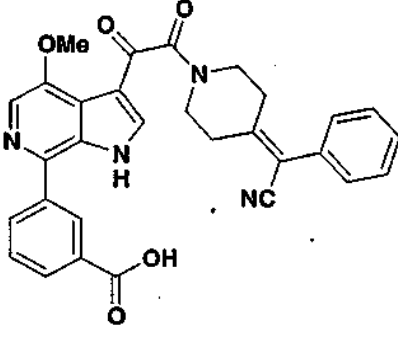
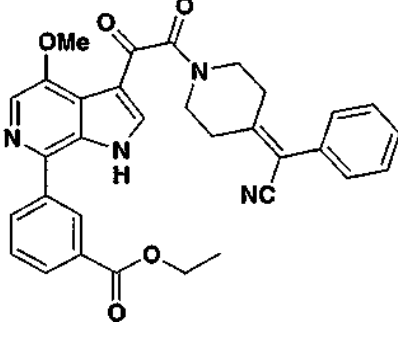
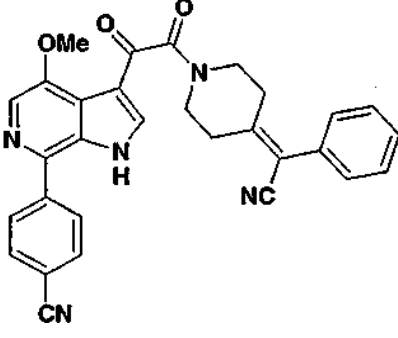
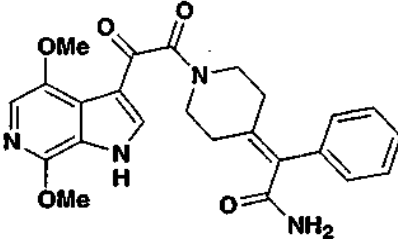
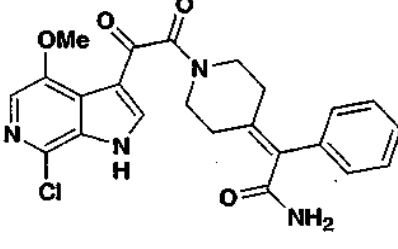
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
I-C-011 Ejemplo 36		A
I-C-012 Ejemplo 37		A
I-C-013 Ejemplo 38		A
I-C-014 Ejemplo 39		A

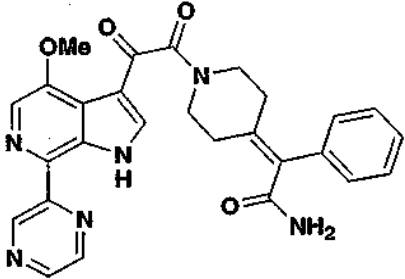
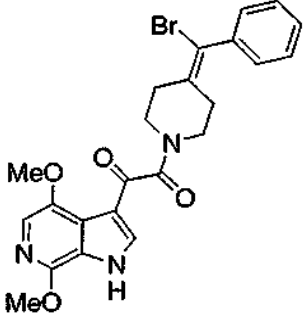
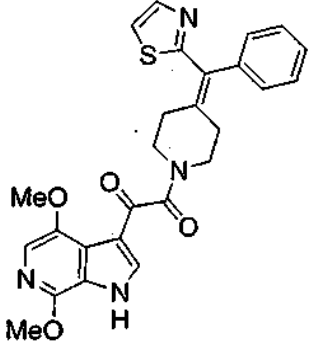
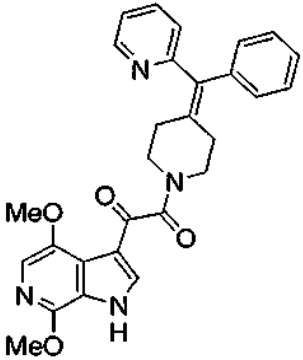
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
I-C-015 Ejemplo 40		A
I-C-016 Ejemplo 41		A
I-C-017 Ejemplo 42		A
I-C-018 Ejemplo 43		A

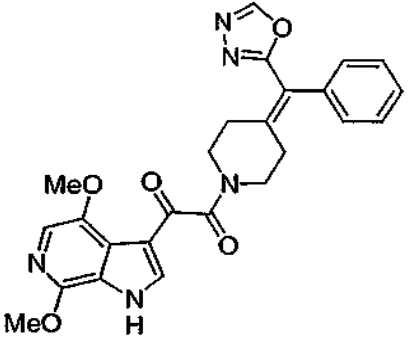
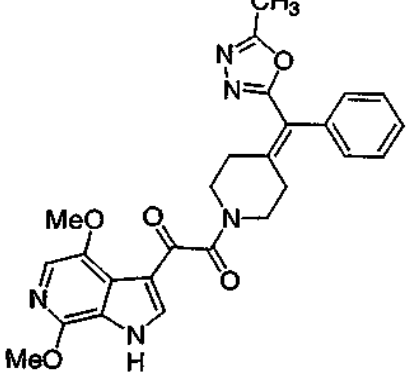
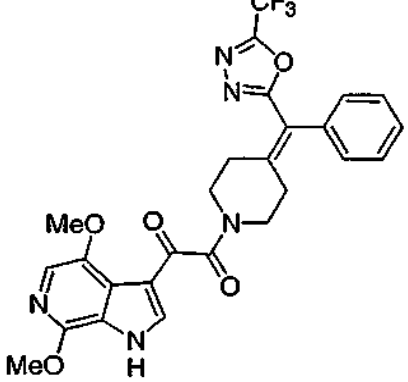
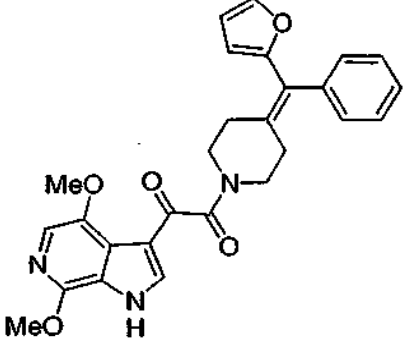
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
I-C-019 Ejemplo 44		A
I-C-020 Ejemplo 45		A
I-C-021 Ejemplo 46		A
I-A-001 Ejemplo 47		A
I-A-002 Ejemplo 48		B

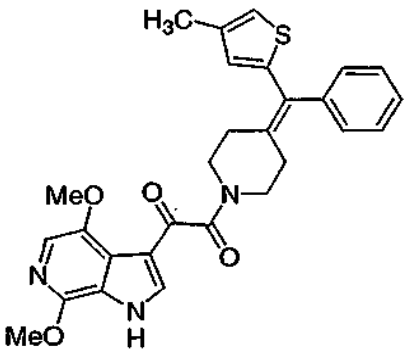
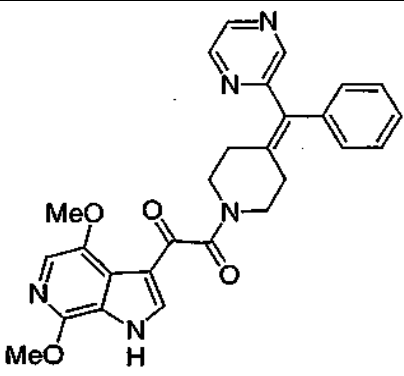
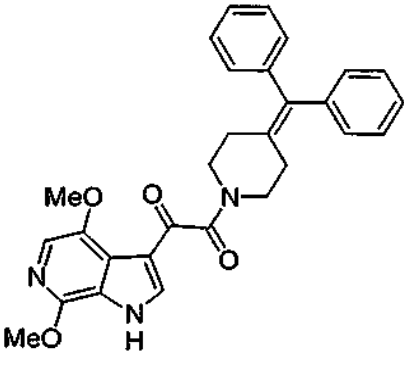
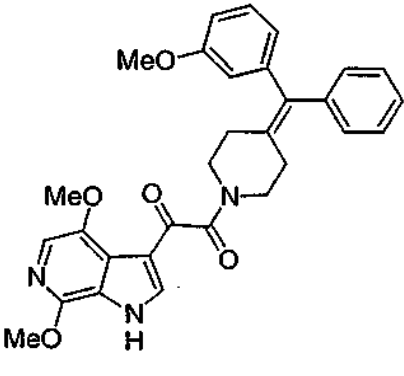
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
I-A-003 Ejemplo 49		A
Ejemplo 48a		A
Ejemplo 49a		A
Ejemplo 50		A

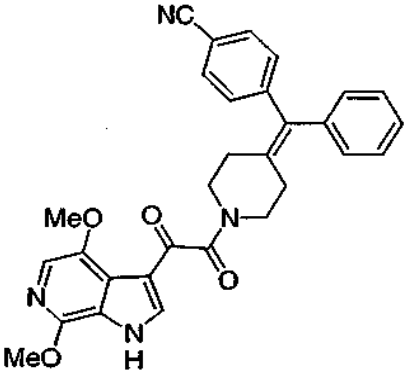
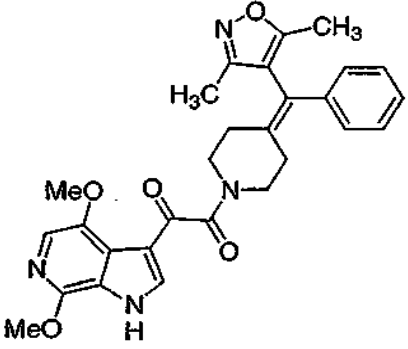
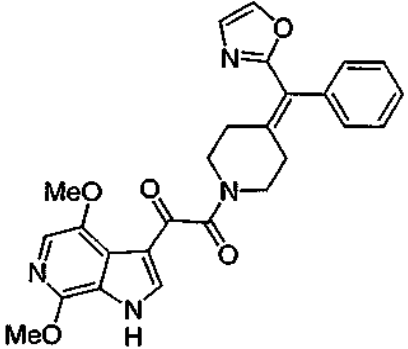
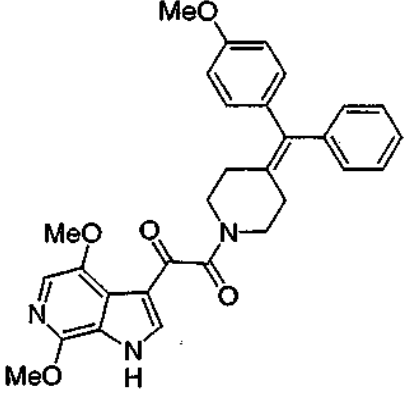
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 51		A
Ejemplo 52		A
Ejemplo 53		A
Ejemplo 54		A

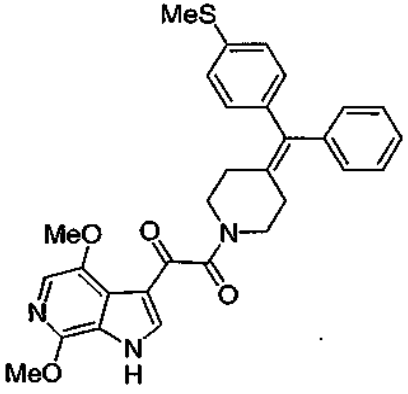
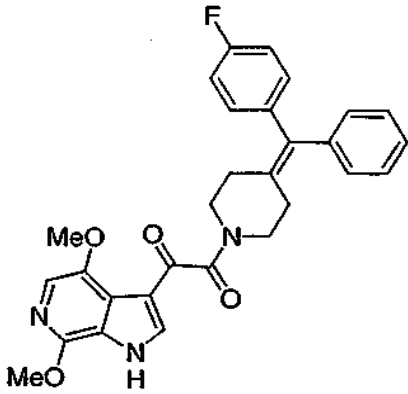
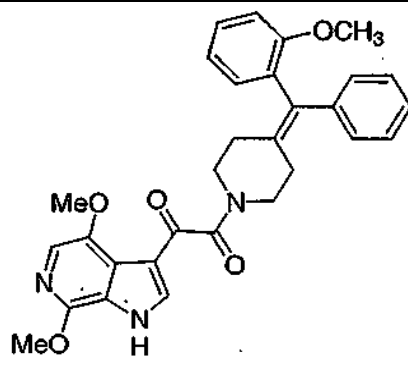
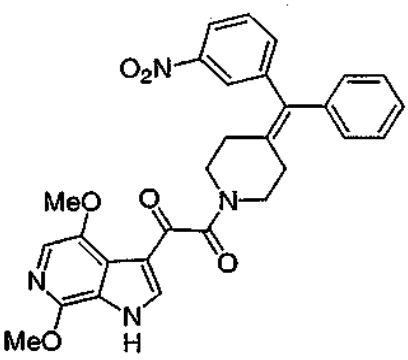
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 55		A
Ejemplo 56		A
Ejemplo 57		A
Ejemplo 58		A

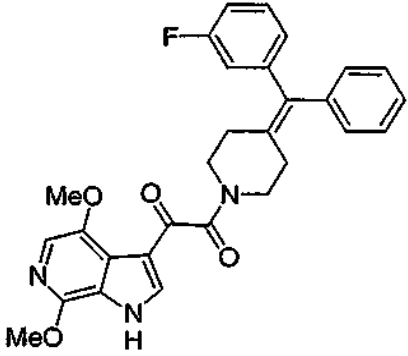
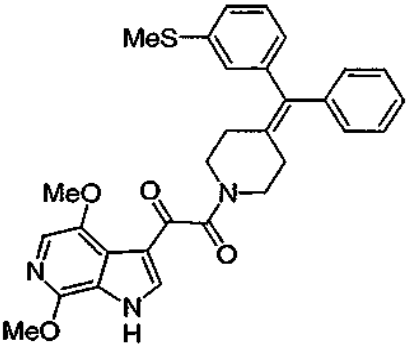
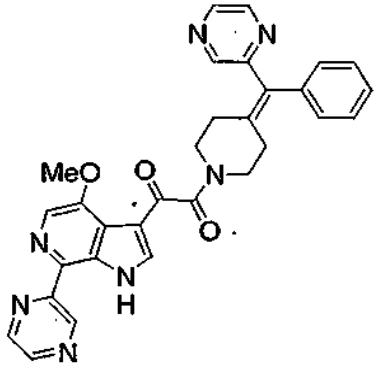
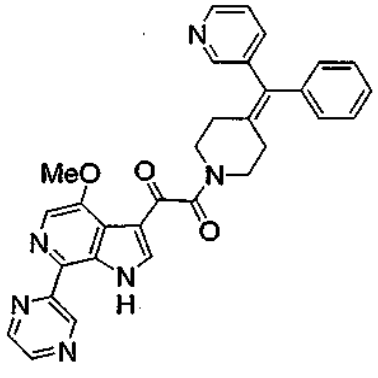
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 59		A
Ejemplo 60		A
Ejemplo 61		A
Ejemplo 62		A

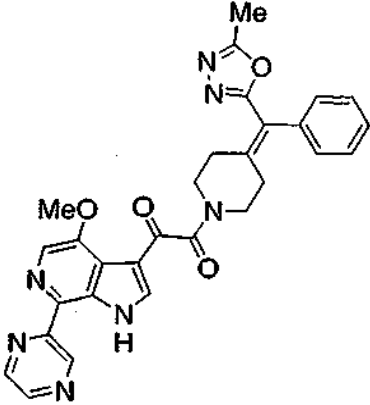
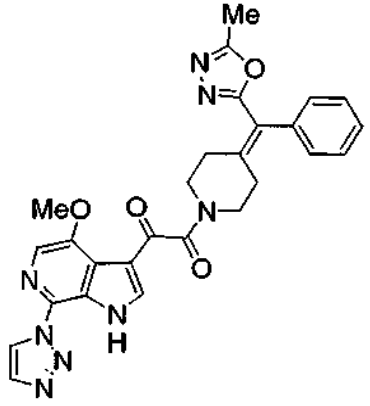
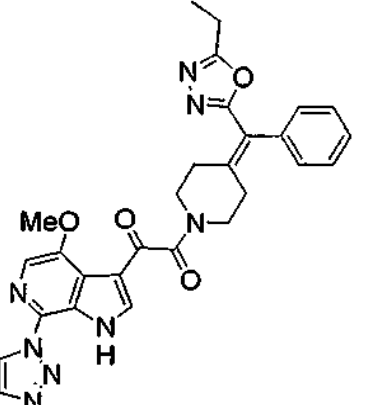
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 63		A
Ejemplo 64		A
Ejemplo 65		A
Ejemplo 66		A

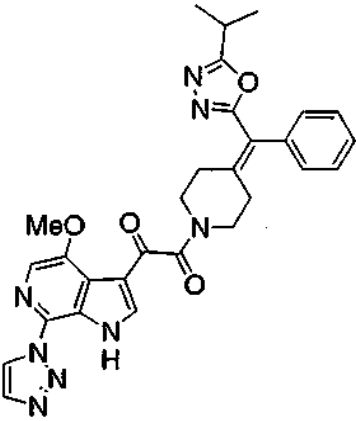
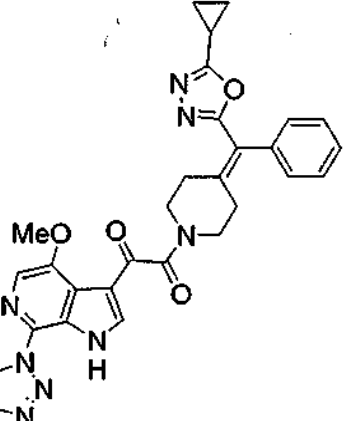
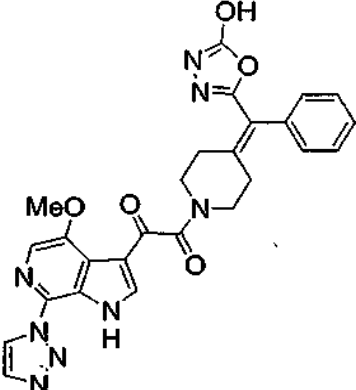
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 67		A
Ejemplo 68		A
Ejemplo 70		A
Ejemplo 71		A

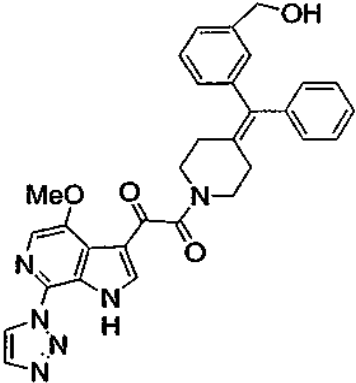
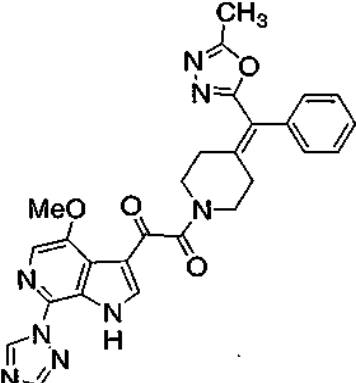
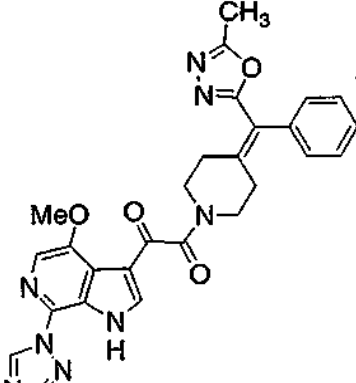
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 72		A
Ejemplo 73		A
Ejemplo 74		A

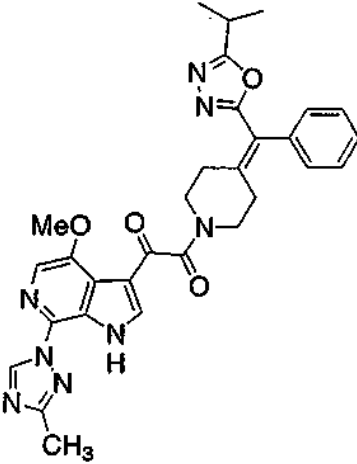
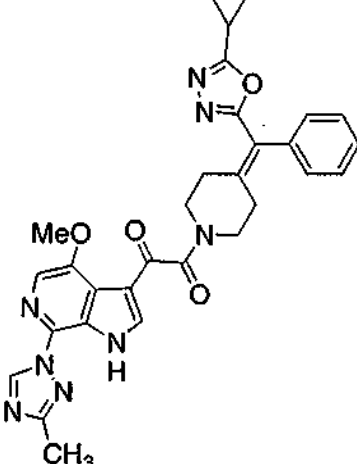
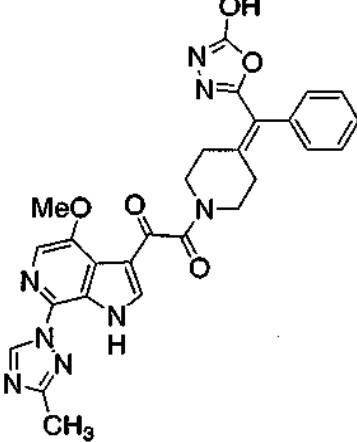
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 75		A
Ejemplo 76		A
Ejemplo 77		A

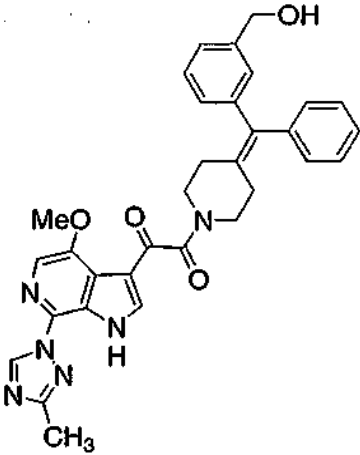
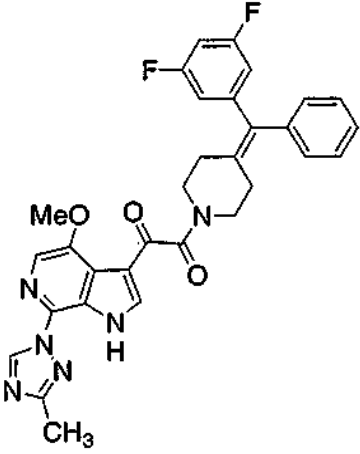
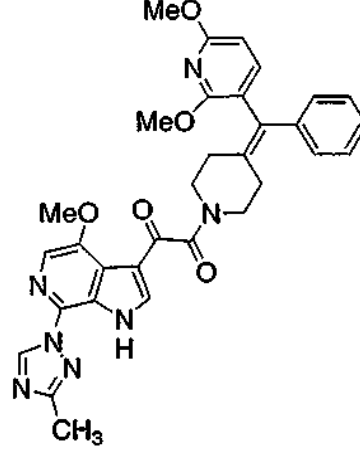
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 78		A
Ejemplo 79		A
Ejemplo 80		A

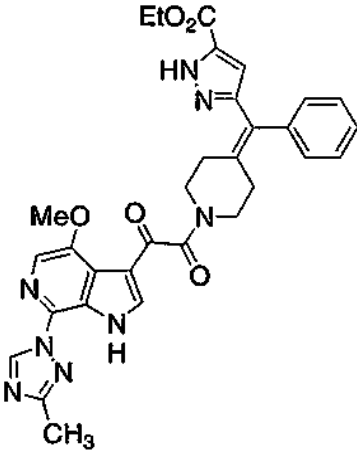
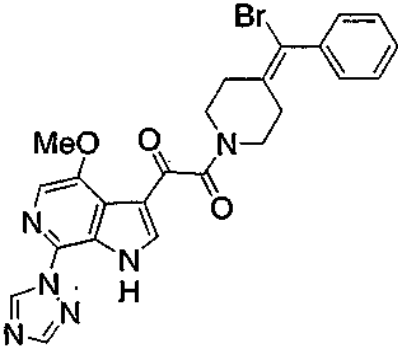
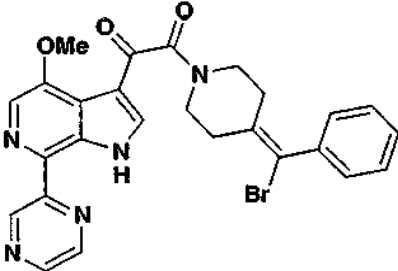
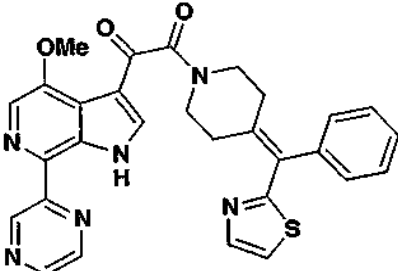
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 81		A
Ejemplo 82		A
Ejemplo 83		A

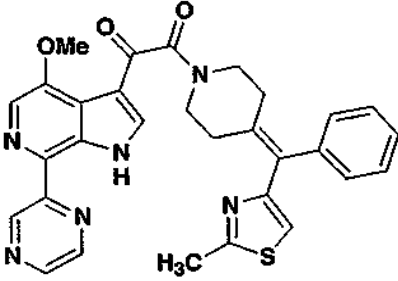
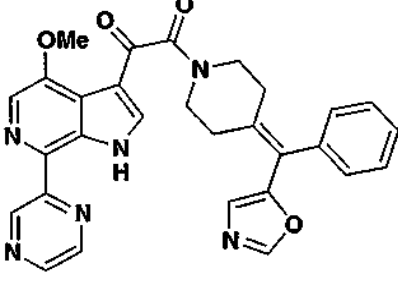
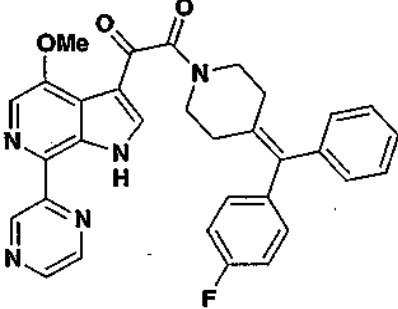
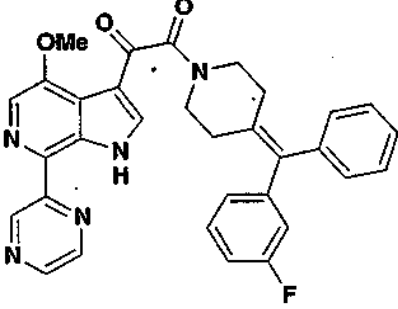
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 84		A
Ejemplo 85		A
Ejemplo 86		

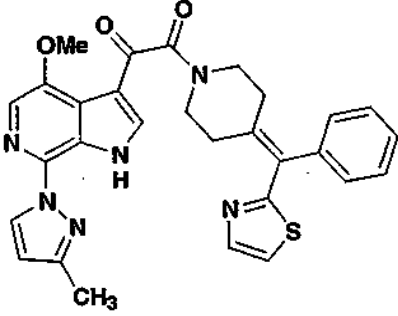
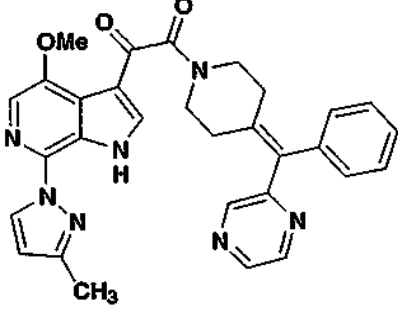
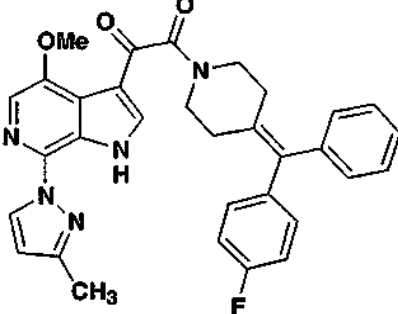
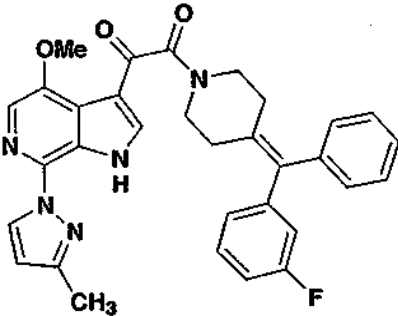
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 87		A
Ejemplo 88		A
Ejemplo 89		A
Ejemplo 90		A

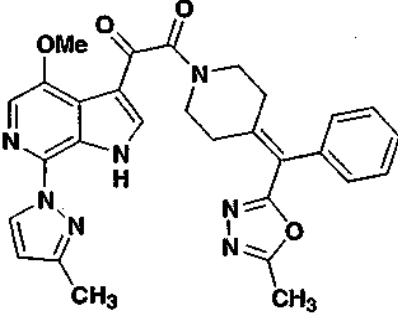
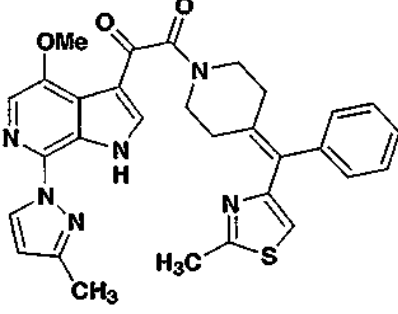
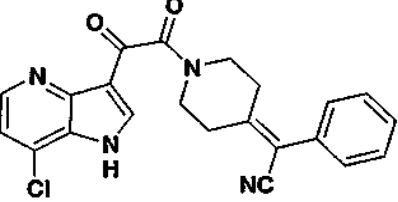
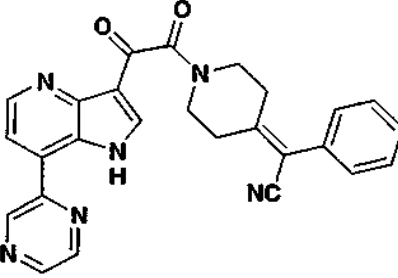
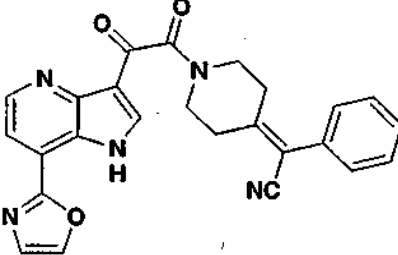
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 91		A
Ejemplo 92		A
Ejemplo 93		A
Ejemplo 94		A

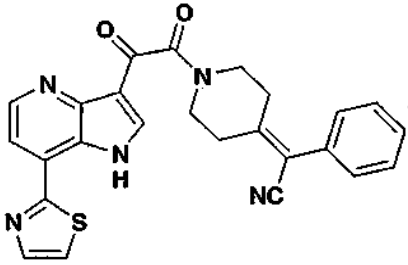
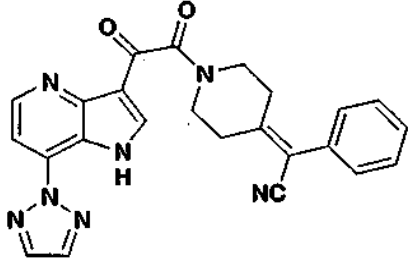
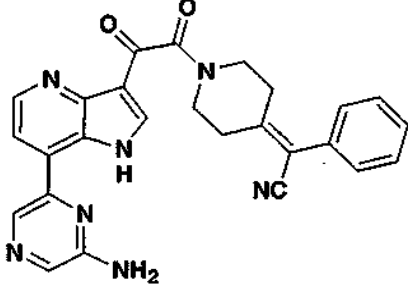
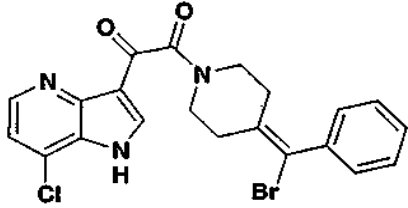
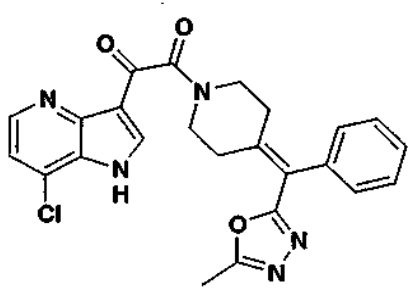
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 95		A
Ejemplo 96		A
Ejemplo 97		A
Ejemplo 98		A

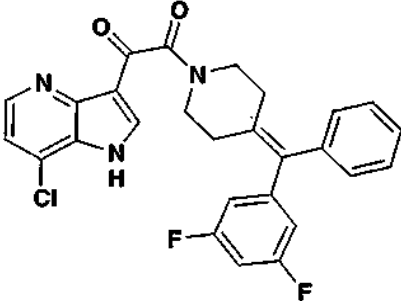
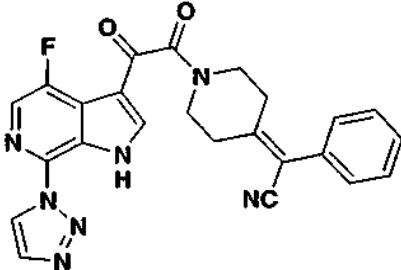
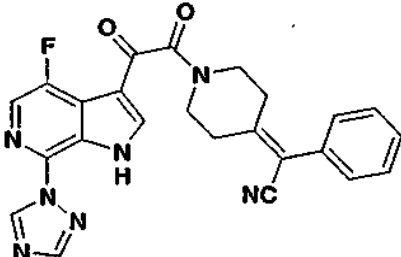
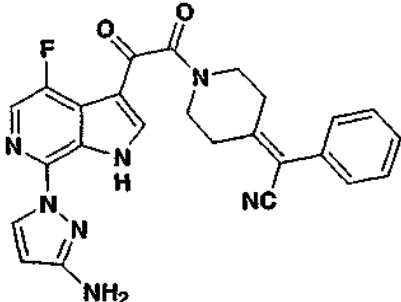
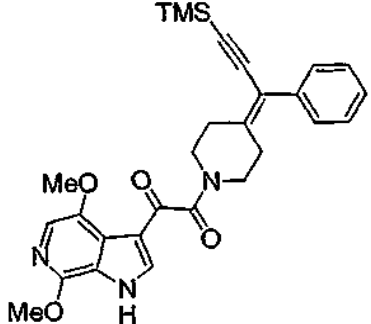
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 99		A
Ejemplo 100		A
Ejemplo 101		A
Ejemplo 102		A
Ejemplo 103		A

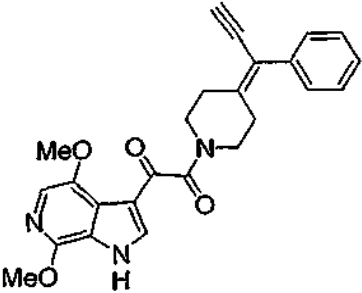
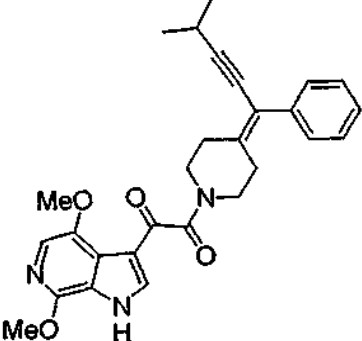
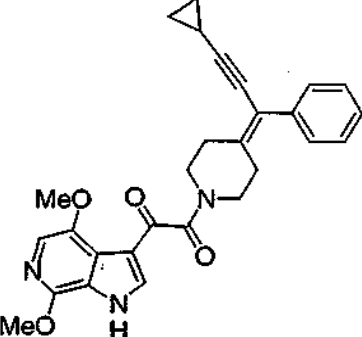
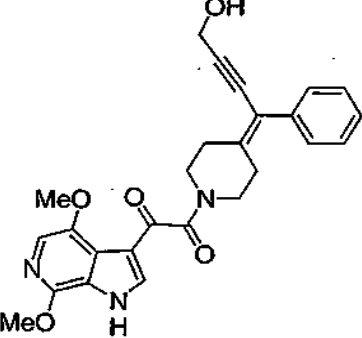
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 104		A
Ejemplo 105		A
Ejemplo 106		A
Ejemplo 107		A
Ejemplo 108		A

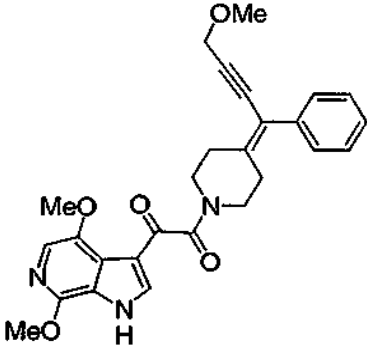
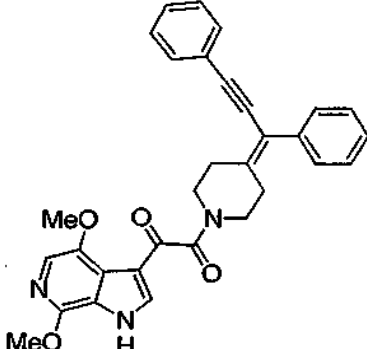
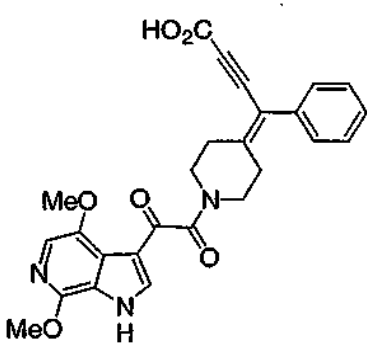
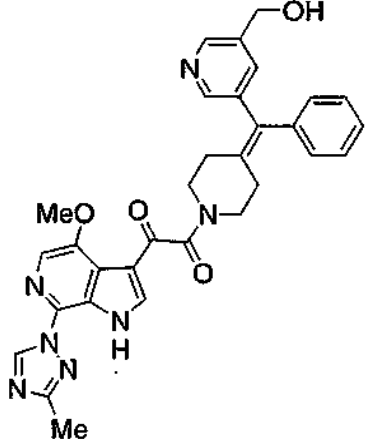
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 109		A
Ejemplo 109A		A
Ejemplo 110		A
Ejemplo 111		A
Ejemplo 112		A

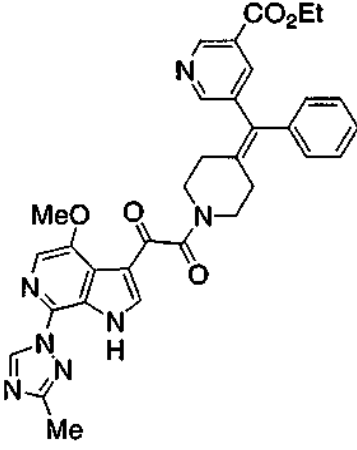
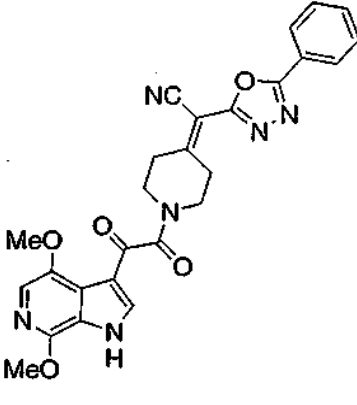
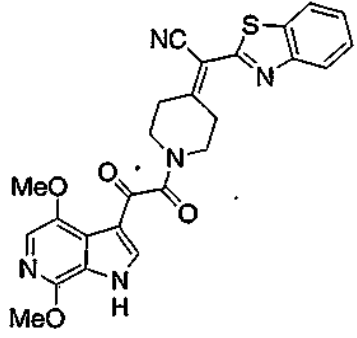
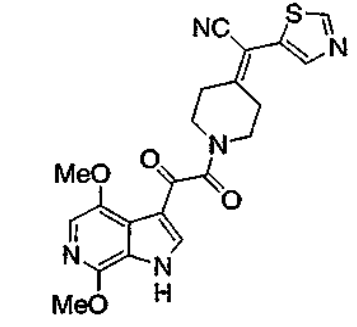
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 113		A
Ejemplo 114		A
Ejemplo 115		A
Ejemplo 116		A

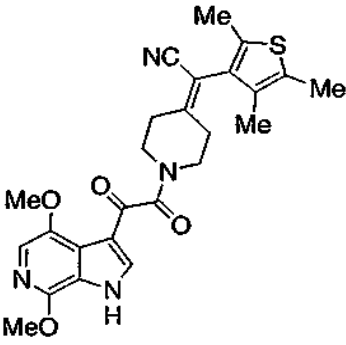
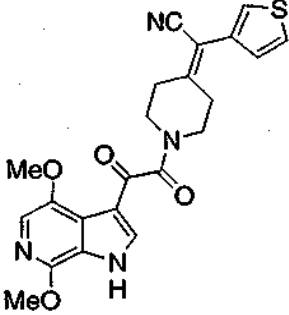
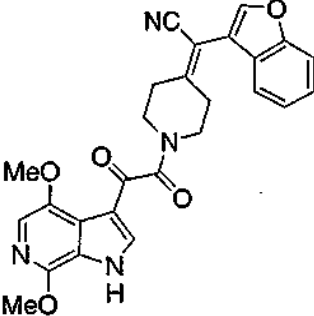
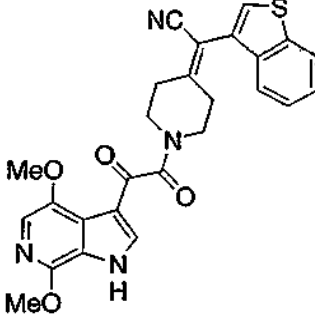
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 117		A
Ejemplo 118		A
Ejemplo 119		A
Ejemplo 120		A

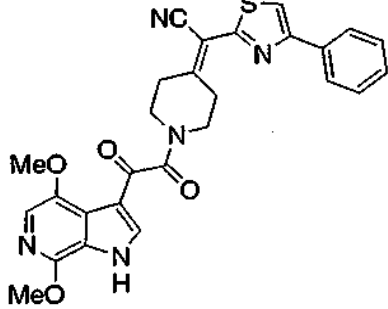
(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 121		AA
Ejemplo 122		C
Ejemplo 123		C
Ejemplo 124		A

(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 125		C
Ejemplo 126		A
Ejemplo 127		A
Ejemplo 128		A

(continuación)

Número del Compuesto	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
Ejemplo 129		C

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), por pulverización por ionización, o por vía rectal, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

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

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

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

Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro sódico, o agentes de dispersión o humectación y suspensión adecuados, tales como aceites fijos, blandos, estériles, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferente es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferente es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular puede variar y dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular, y el huésped que se somete a terapia.

REIVINDICACIONES

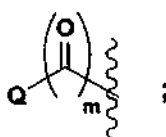
1. Un compuesto de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



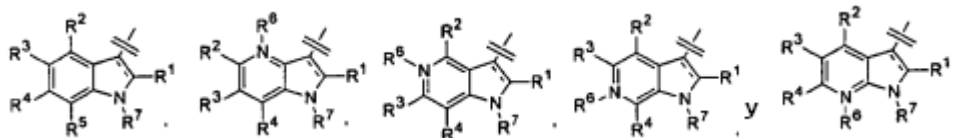
(I)

en la que:

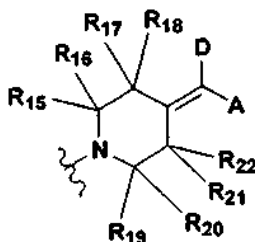
5 Z es



Q se selecciona entre el grupo que consiste en:



-W- es



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR^8 , XR^9 y B;

m es 2;

R^6 es O o no existe;

R^7 es $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{10}$;

n es 0-6;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo (C_{1-6}), $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo (C_{1-6}), $\text{C}(\text{O})$ -fenilo y $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$; R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, alquilo (C_{1-6}) o fenilo;

-- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

D se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), halógeno, ciano, $-\text{CONR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{32}$, COR^{32} , COOR^8 , tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en donde dichos alquilo (C_{1-6}), alquinilo (C_{2-6}), fenilo y heteroarilo independientemente están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en donde dichos fenilo y heteroarilo independientemente están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo K; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo (C_{1-6}); en donde alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres iguales o diferentes de halógeno, amino, OH, CN o NO_2 ;

B se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), $C(O)NR^{23}R^{24}$, fenilo y heteroarilo; en donde dicho alquilo (C_{1-6}), fenilo y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre F; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo;

F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}) ciano, fenilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, $-NR^{25}C(O)$ -alquilo (C_{1-6}), $-NR^{26}R^{27}$, morfolino, nitro, -S-alquilo (C_{1-6}), -SPh, $NR^{25}S(O)_2$ - R^{26} , piperazinilo, N-Me piperazinilo, $C(O)H$, $(CH_2)_nCOOR^{28}$ y $-CONR^{29}R^{30}$; en donde dichos alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres grupos metilo; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, N-metil piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}) ciano, trimetilsililo, fenilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, $-NR^{25}C(O)$ -alquilo (C_{1-6}), $-NR^{26}R^{27}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, morfolino, nitro, -S-alquilo (C_{1-6}), -SPh, $NR^{25}S(O)_2$ - R^{26} , piperazinilo, N-Me piperazinilo, $(CH_2)_nCOOR^{28}$ y $-CONR^{29}R^{30}$; en donde dichos alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres grupos metilo; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, N-metil piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

K se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-3}), hidroxilo, (C_{1-3}) alcoxi, halógeno y $-NR^{26}R^{27}$; en donde dicho alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes;

R^8 , R^9 y R^{28} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6});

X se selecciona entre el grupo que consiste en NR^{31} , O y S;

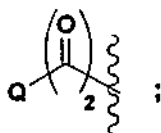
R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{29} , R^{30} , R^{31} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), fenilo y heteroarilo; en donde dichos alquilo (C_{1-6}), fenilo y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos J iguales o diferentes; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

J se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), fenilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, $-NR^{32}C(O)$ -alquilo (C_{1-6}), $-NR^{32}R^{33}$, morfolino, nitro, -S- alquilo (C_{1-6}), -SPh, $NR^{32}S(O)_2$ - R^{33} , piperazinilo, N-Me piperazinilo, $(CH_2)_nCOOR^{28}$ y $-CONR^{32}R^{33}$; en donde dicho alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógenos, amino o metilo iguales o diferentes; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; y

R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6}); en donde dicho alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno, metilo o CF_3 iguales o diferentes.

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

Z es



R^1 es hidrógeno;

-- representa un enlace carbono-carbono; y

R^6 no existe.

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

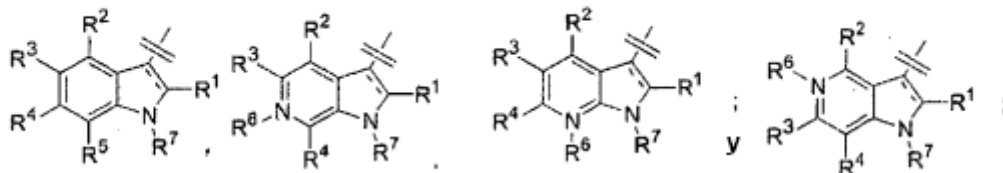
R^7 es hidrógeno; y

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} son cada uno independientemente H o metilo con la condición de que un máximo de uno de R^{15} - R^{22} sea metilo.

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

Q es un miembro seleccionado entre:

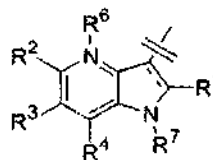
(A)



5

con la condición de que cada uno de R^2 y R^3 sea independientemente hidrógeno, metoxi o halógeno; y

(B)

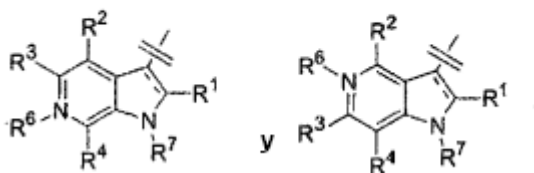


con la condición de que R^2 sea hidrógeno, metoxi o halógeno.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que:

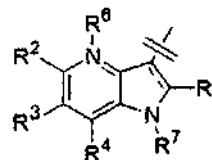
Q es un miembro seleccionado entre:

(A')



con la condición de que R^2 sea hidrógeno, metoxi o halógeno;
 R^3 es hidrógeno;

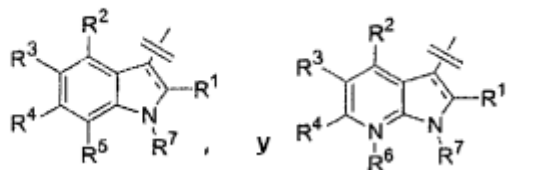
(B')



15

con la condición de que R^2 y R^3 sean hidrógeno; y

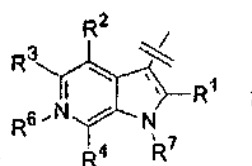
(C')



con la condición de que R² sea hidrógeno, metoxi o halógeno; y R³ y R⁴ son hidrógeno.

6. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que:

5 Q es

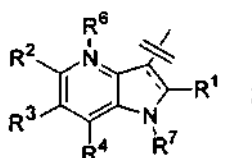


con la condición de que R² sea hidrógeno, metoxi o halógeno; R³ es hidrógeno; y

10 A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en donde dicho fenilo y heteroarilo están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con un flúor, hidroxilo, metilo o amino; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, furanilo y tienilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que:

Q es

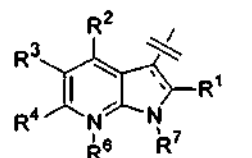


15 R² y R³ son hidrógeno; y

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en donde dichos fenilo y heteroarilo independientemente están cada uno opcionalmente sustituidos con un flúor, hidroxilo, metilo o amino; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, furanilo y tienilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que:

20 Q es



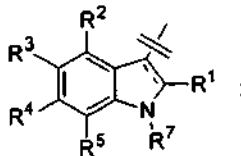
R² es hidrógeno, metoxi o halógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno; y

25 A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en donde dichos fenilo y heteroarilo independientemente están cada uno opcionalmente sustituidos con un flúor, hidroxilo, metilo o amino; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, furanilo y tienilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que:

Q es:



- 5 R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno;
 R^3 y R^4 son hidrógeno; y
 A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en donde dichos fenilo y heteroarilo están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con un flúor, hidroxí, metilo o amino; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, furanilo y tienilo.
10. Un compuesto de las reivindicaciones 3, 5, 7 o 9 en el que:
- 10 B se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenilo y heteroarilo; en donde dichos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.
11. Un compuesto de la reivindicación 10 en el que:
- B es $-C(O)NR^{23}R^{24}$.
- 15 12. Un compuesto de la reivindicación 10 en el que:
- B es heteroarilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F.
13. Un compuesto de las reivindicaciones 3 o 5 en el que:
- 20 D se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), halógeno, ciano, $-CONR^{32}R^{33}$, $-SO_2R^{32}$, COR^{32} , $COOR^8$, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en donde dicho alquilo (C_{1-6}), alquinilo (C_{2-6}), fenilo y heteroarilo independientemente están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; heteroarilo es (1) un anillo de cinco miembros seleccionado entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y triazolilo;
- 25 o (2) un anillo de seis miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; y
 A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en donde dichos fenilo y heteroarilo independientemente están cada uno opcionalmente sustituidos con un flúor, hidroxí, metilo o amino; y heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, furanilo y tienilo.
- 30 14. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que:
- D es alquilo (C_{1-6}), en donde dicho alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.
15. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que:
- D es alquinilo (C_{2-6}), en donde dicho alquinilo (C_{2-6}) está opcionalmente sustituido con uno del grupo G.
- 35 16. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que:
- D se selecciona entre cicloalquilo (C_{3-6}); $-CONR^{32}R^{33}$; $-SO_2R^{32}$; y halógeno.
17. Un compuesto de la reivindicación 3, 5 o 13 en el que:
- D es fenilo en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.
- 40 18. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que:
- D es fenilo en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; y
 A es fenilo o piridilo.

19. Un compuesto de la reivindicación 18 en el que:
D es 3,5-difluoro fenilo o 3 hidroximetil fenilo.
20. Un compuesto de la reivindicación 18 en el que:
5 D es 3-metil-fenilo en donde el metilo está sustituido con un solo heteroarilo; en donde dicho heteroarilo, está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres grupos metilo; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo.
21. Un compuesto de las reivindicaciones 3, 6, 7, 8 o 9 en el que:
10 D es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.
22. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que:
D es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.
- 15 23. Un compuesto de la reivindicación 22 en el que:
A es fenilo o piridilo.
24. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que:
D es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; y
20 A es fenilo o piridilo.
25. Un compuesto de las reivindicaciones 7 o 9 en el que:
A es fenilo o piridilo.
26. Un compuesto de la reivindicación 22 en el que: heteroarilo es piridilo es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.
- 25 27. Un compuesto de las reivindicaciones 22 o 23 en el que:
D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.
28. Un compuesto de las reivindicaciones 22 o 23 en el que:
30 D es oxazolilo independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.
29. Un compuesto de las reivindicaciones 22 o 23 en el que:
D es pirazolilo independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.
30. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que:
35 D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente sustituido con un grupo halógeno o un grupo metilo;
A es piridilo o fenilo; y
B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos F.
31. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que:
40 D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente sustituido con un grupo halógeno o un grupo metilo;
A es piridilo o fenilo; y
B es imidazolilo, triazolilo, pirazolilo o tetrazolilo, cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos F.
32. Un compuesto de la reivindicación 23 en el que:
45 D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente sustituido con uno a dos miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G.

33. Un compuesto de las reivindicaciones 5, 6, 7 o 9 en el que:

B es $-C(O)NH$ -heteroarilo en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, (alquilo C_1-C_6), amino, $-NHC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), -metoxi, $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6) y $-N$ (alquilo C_1-C_6).

5 34. Un compuesto de las reivindicaciones 5, 6, 7 o 9 en el que:

B es $-C(O)NH_2$ o $-C(O)NHCH_3$.

35. Un compuesto de las reivindicaciones 4, 5, 6, 7 o 9 en el que:

10 B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_3 , amino, $-C(O)H$, $-COOH$, $-COO$ -alquilo C_1-C_6 , $-NHC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-NHS(O)_2$ -(alquilo C_1-C_6), $-C(O)-NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NMe_2$, trifluorometilo, $-NR^{26}R^{27}$, $C(O)NR^{29}R^{30}$, -tiazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-pirrolidinilo, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6) y $-N$ (alquilo C_1-C_6).

36. Un compuesto de las reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 7 o 9 en el que:

15 B es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F que consiste en hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_3 , amino, $-C(O)H$, $-COOH$, $-COO$ -alquilo C_1-C_6 , $-NHC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-NHS(O)_2$ -(alquilo C_1-C_6), $-C(O)-NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NMe_2$, $-C(O)NR^{29}R^{30}$, $-NR^{26}R^{27}$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂, heteroarilo, piperazinilo, pirrolidinilo, N-pirrolidinilo y trifluorometilo.

37. Un compuesto de la reivindicación 5 en el que:

25 B es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, iso-tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , amino, metoxi, $-NHC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

38. Un compuesto de la reivindicación 37 en el que:

30 B es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , amino, metoxi, $-NHC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

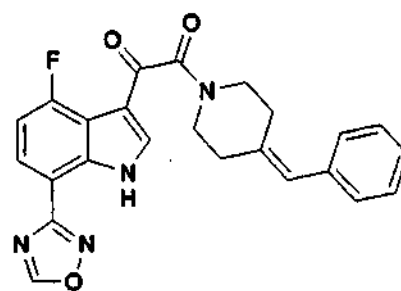
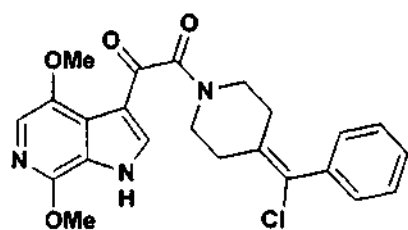
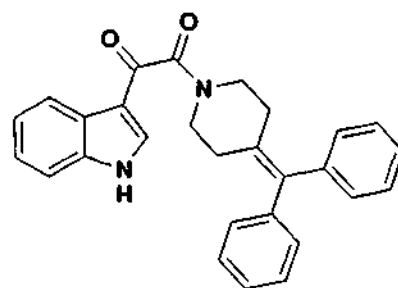
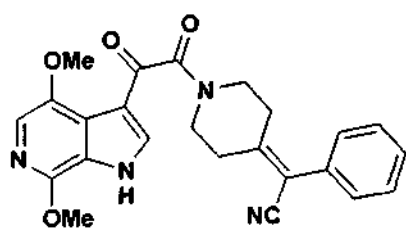
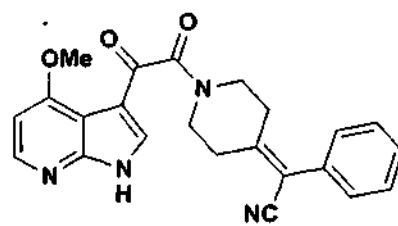
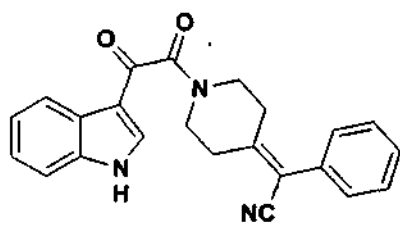
39. Un compuesto de la reivindicación 38 en el que:

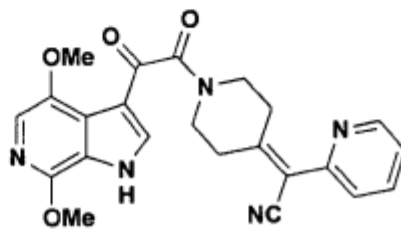
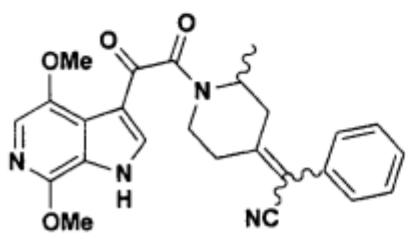
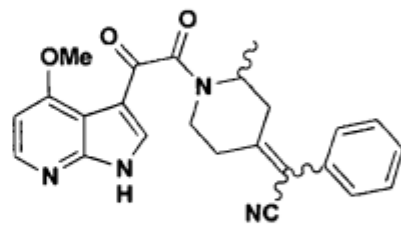
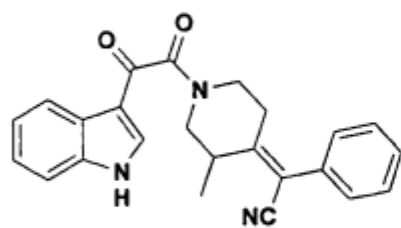
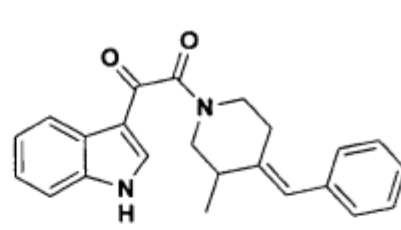
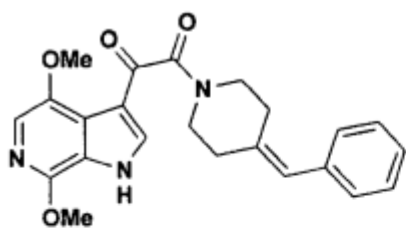
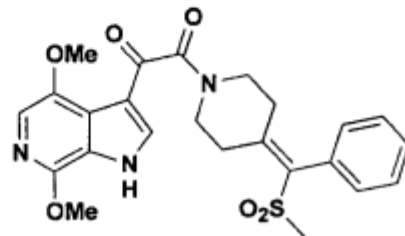
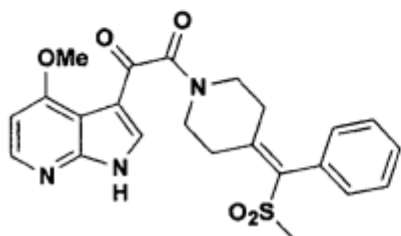
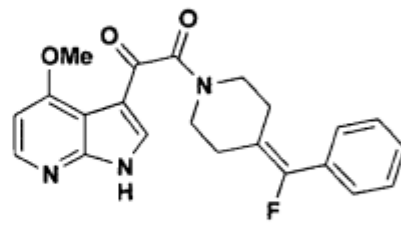
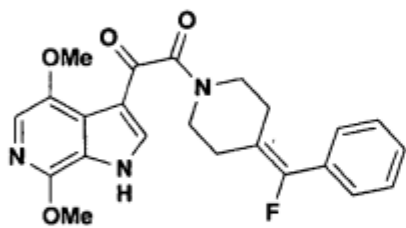
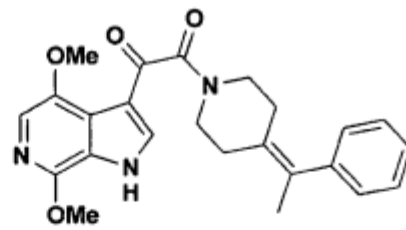
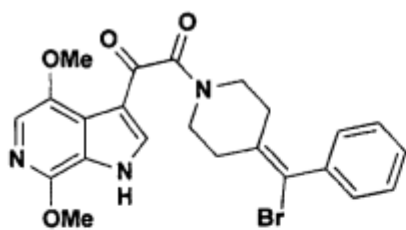
35 B es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , amino, metoxi, $-NHC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

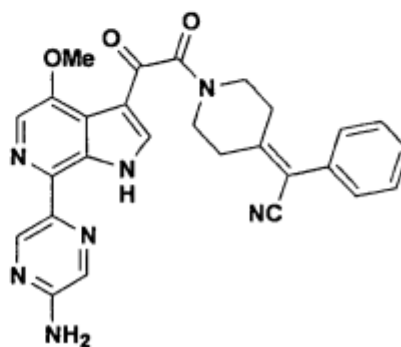
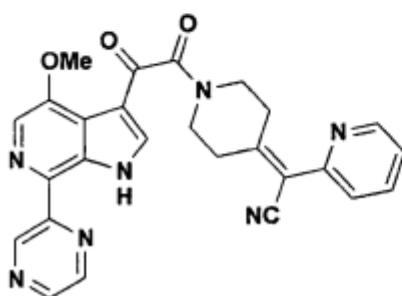
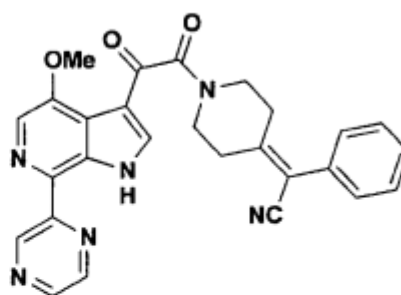
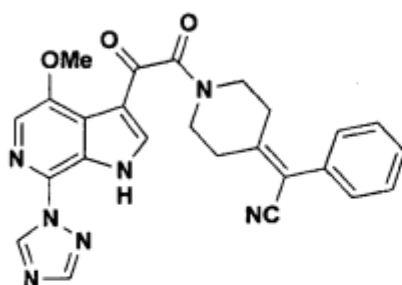
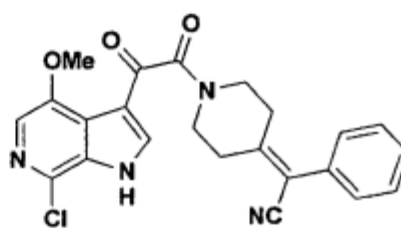
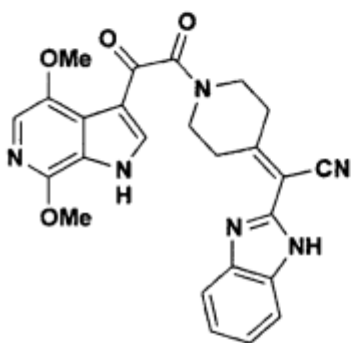
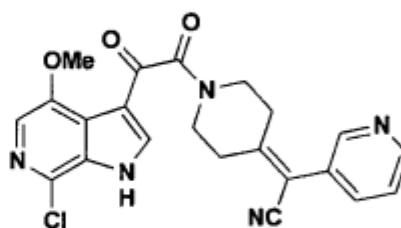
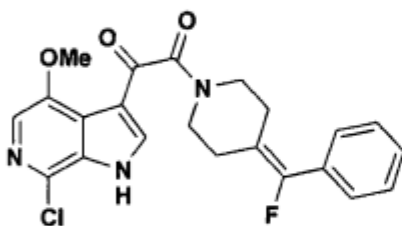
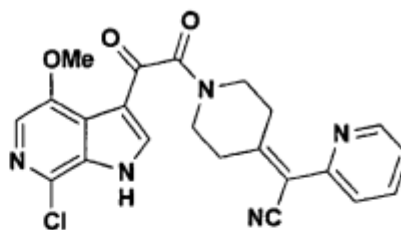
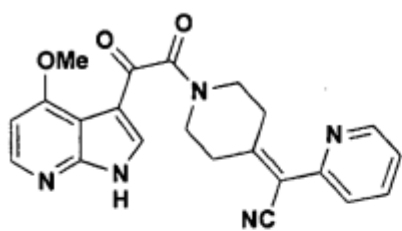
40. Un compuesto de la reivindicación 39 en el que:

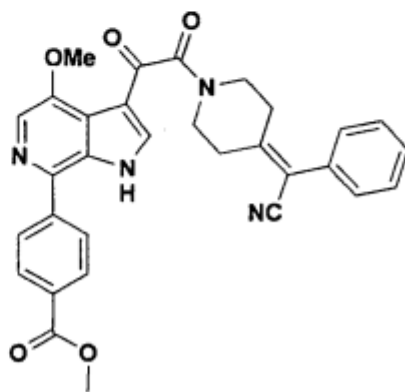
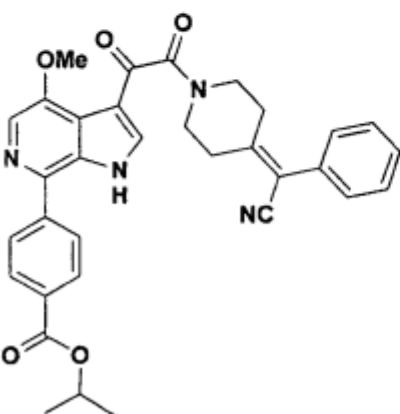
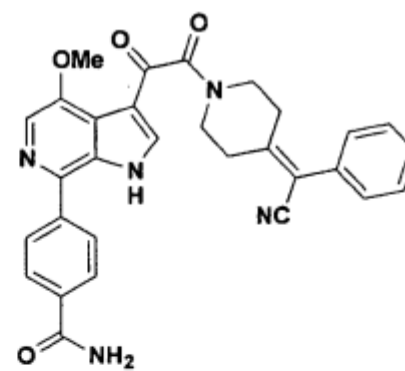
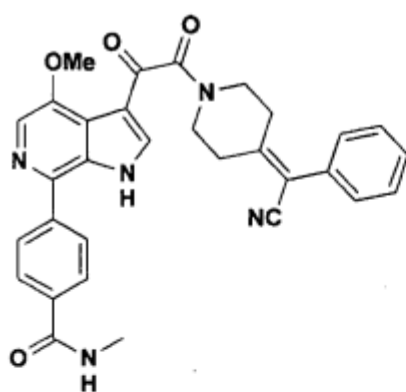
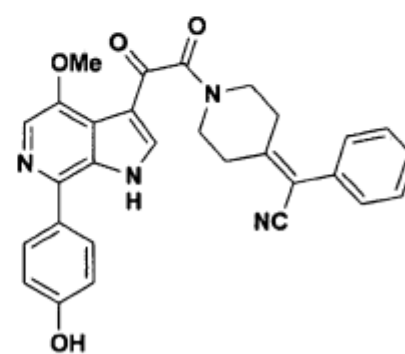
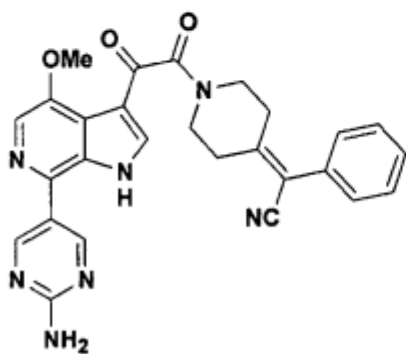
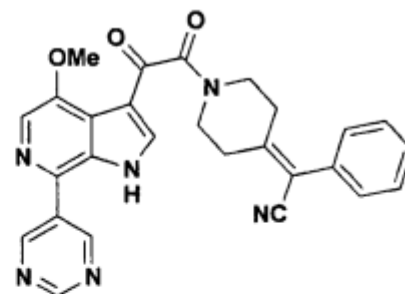
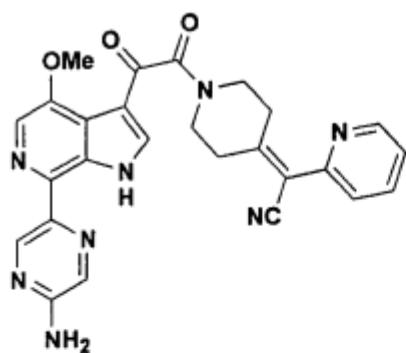
40 B es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo; en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , amino, metoxi, $-NHC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

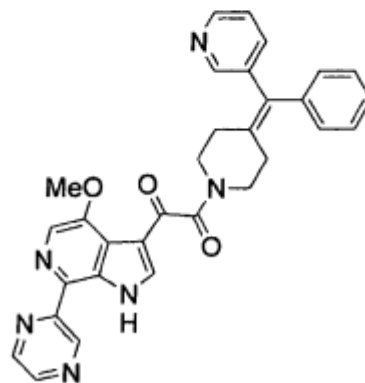
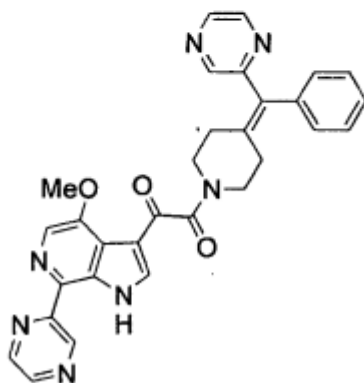
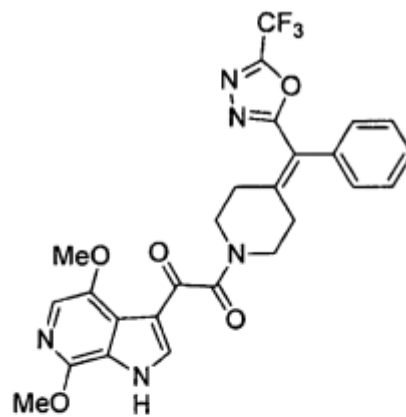
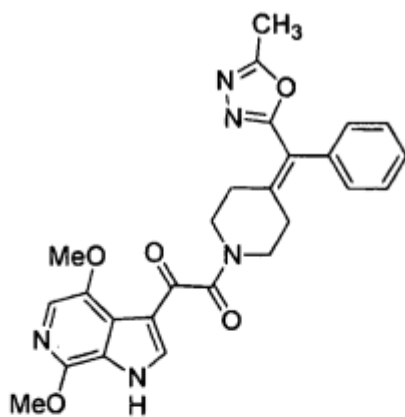
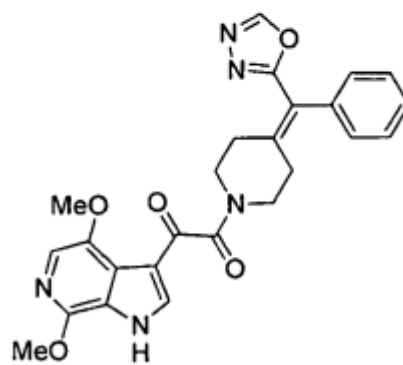
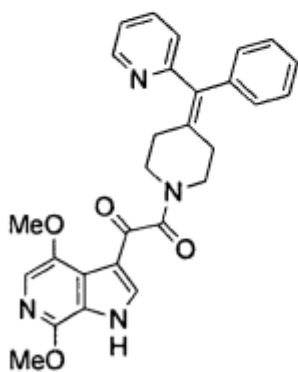
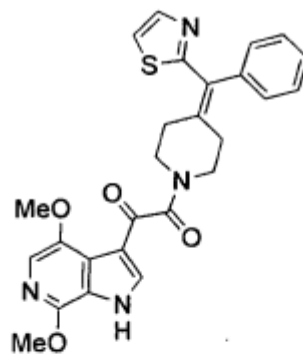
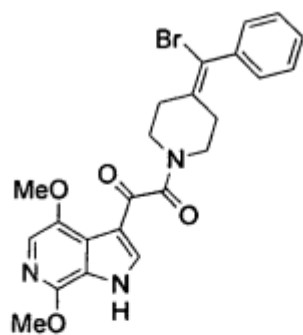
41. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

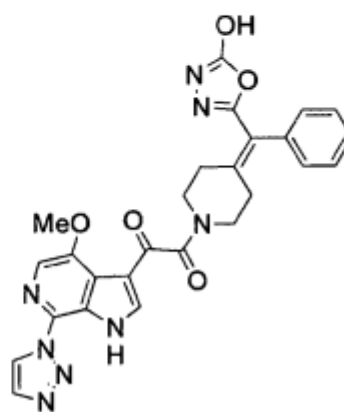
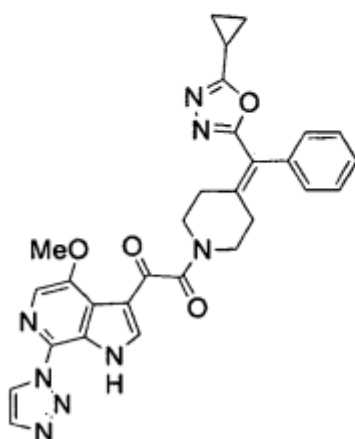
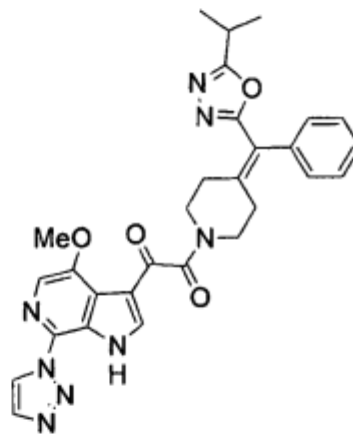
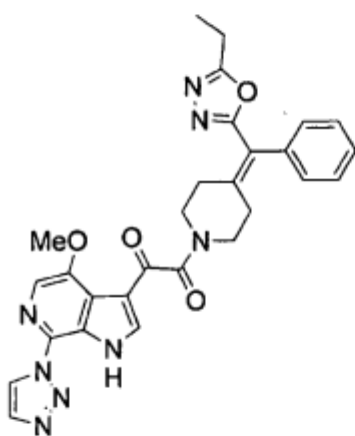
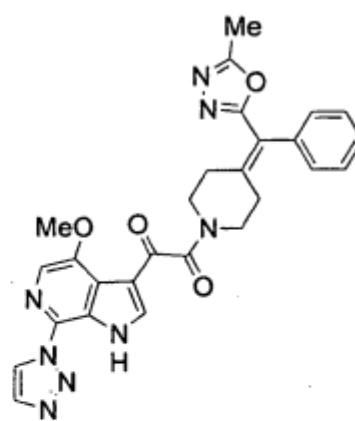
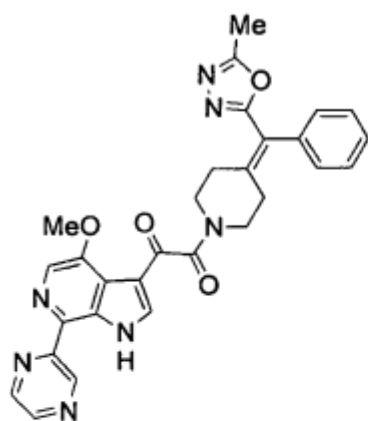


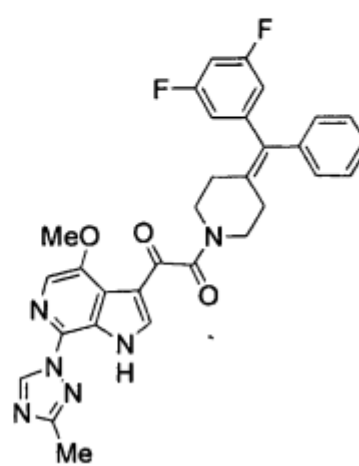
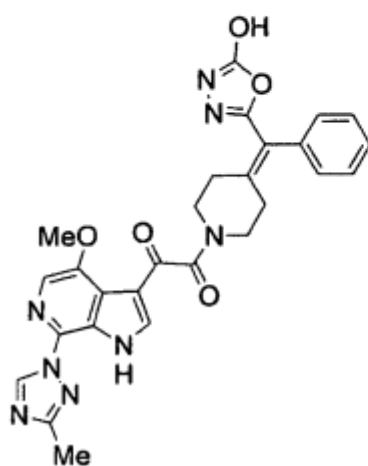
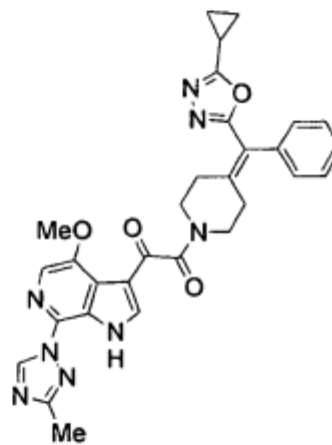
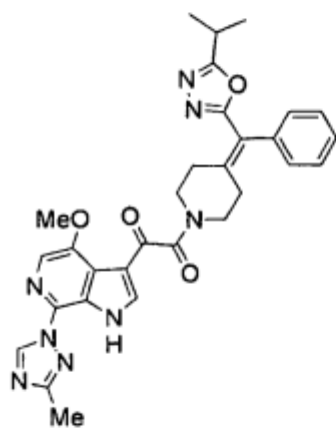
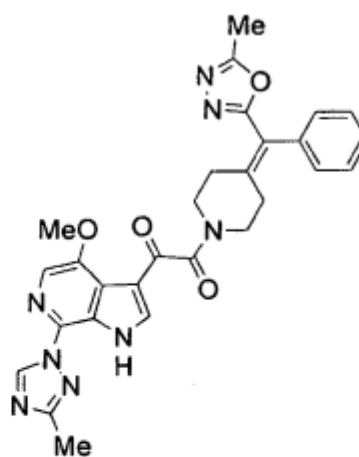
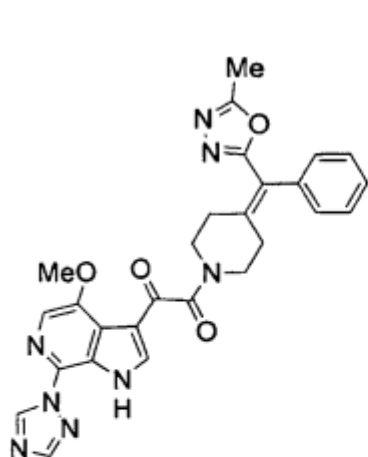


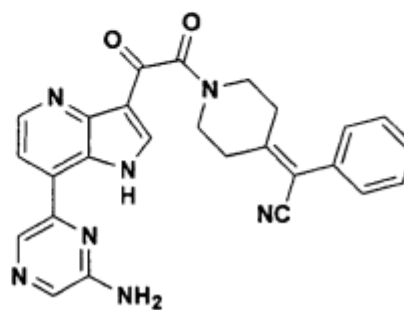
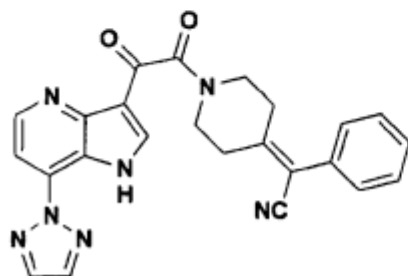
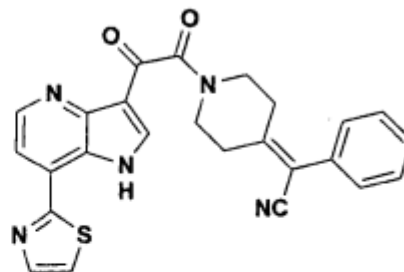
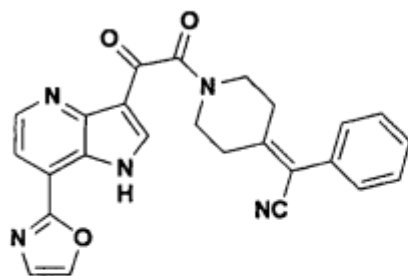
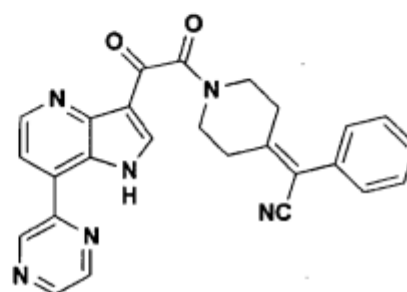
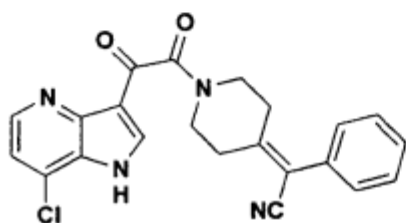
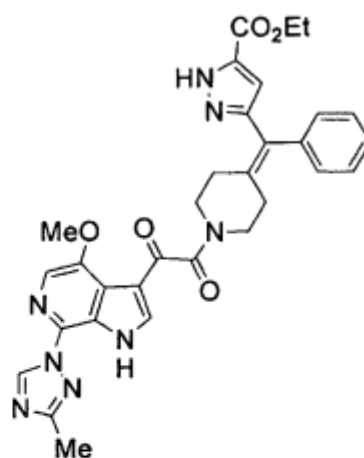
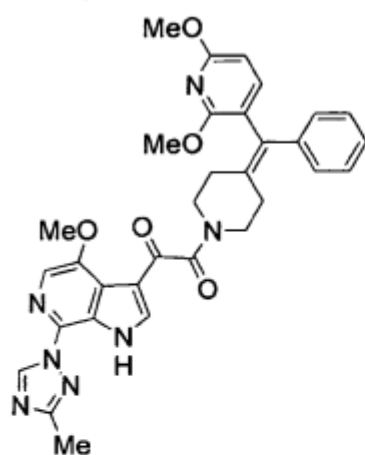


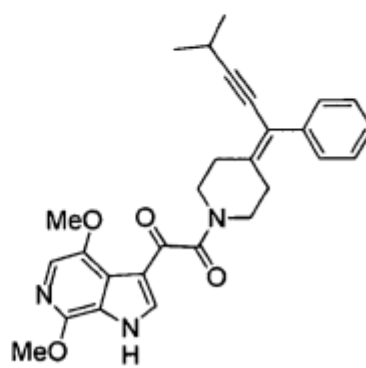
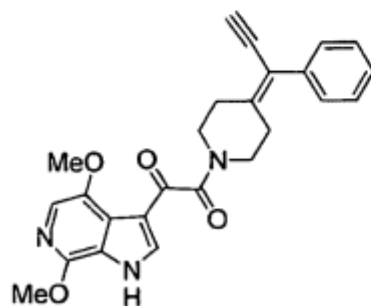
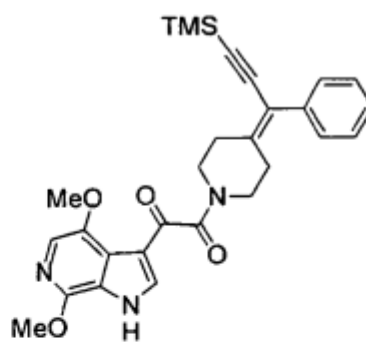
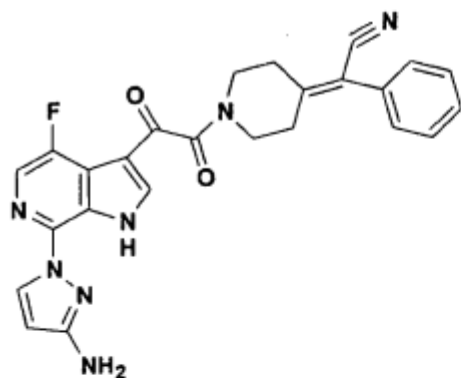
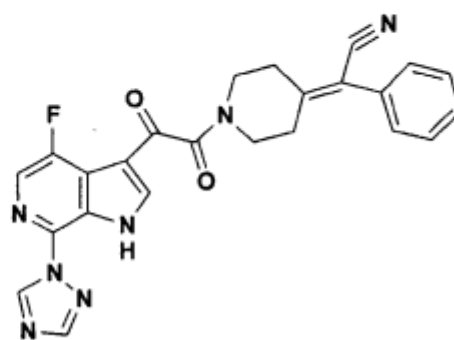
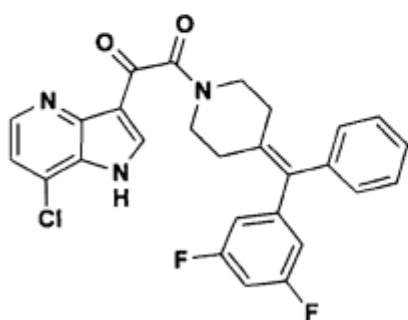
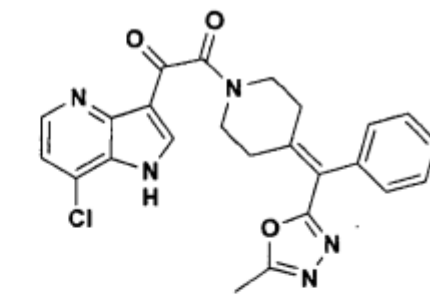
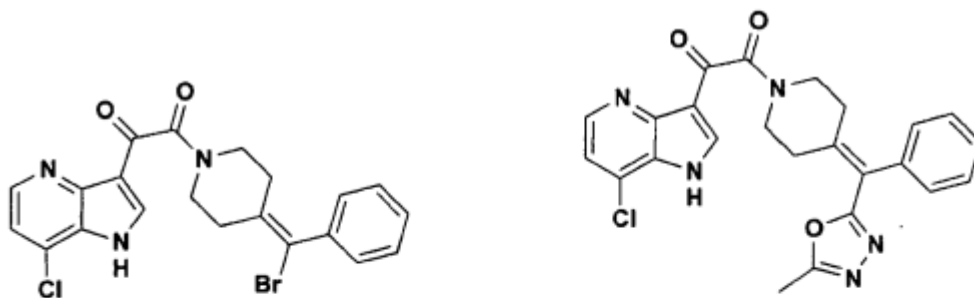


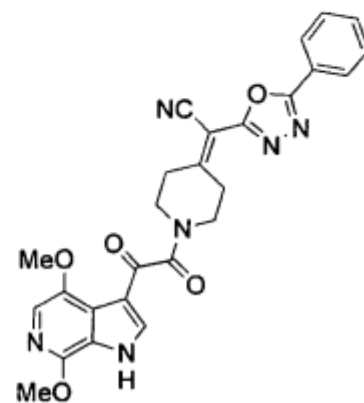
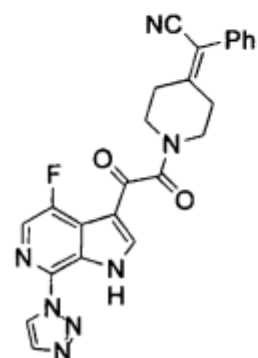
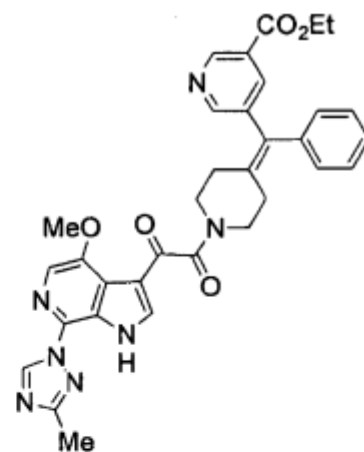
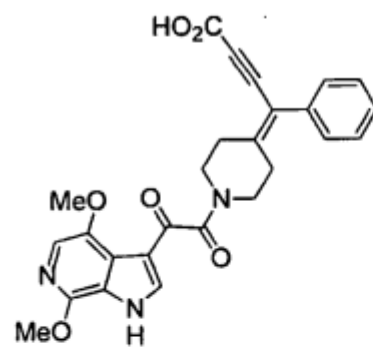
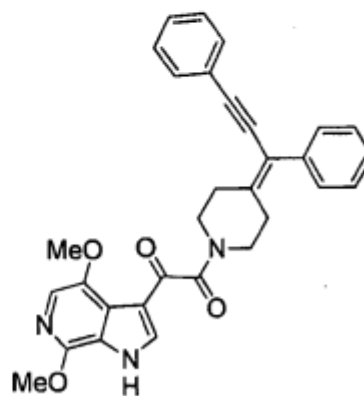
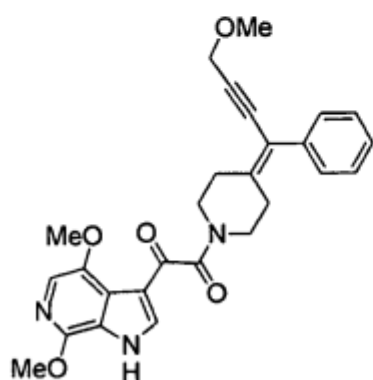
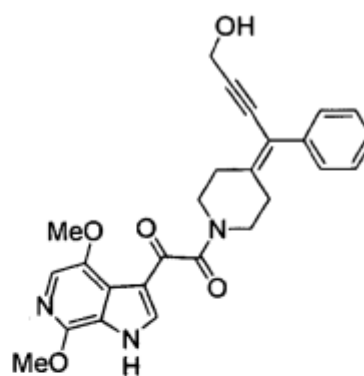
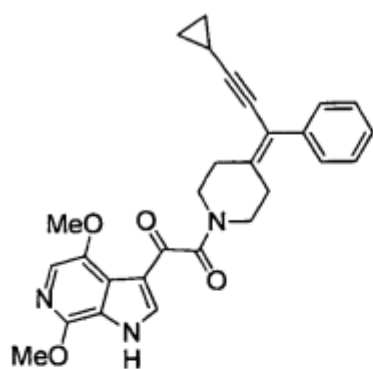


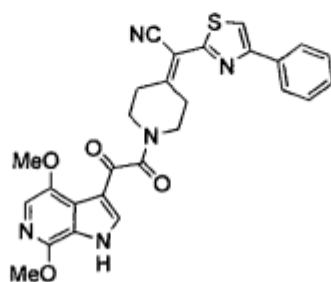
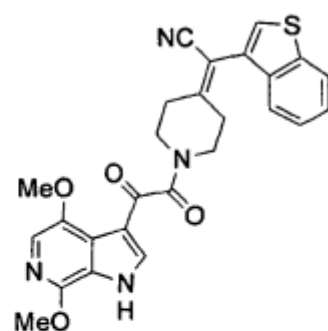
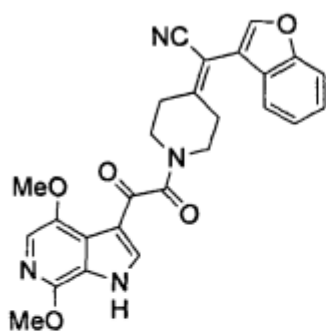
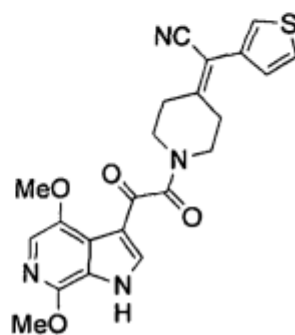
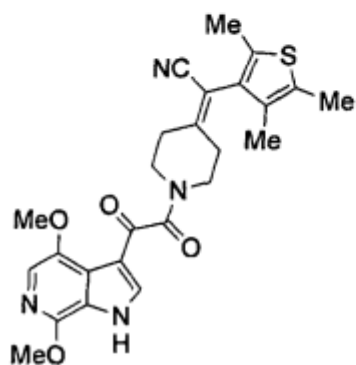
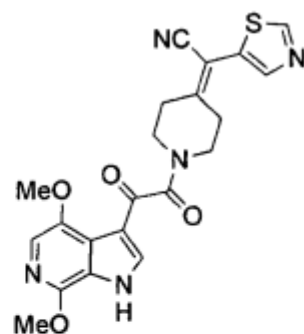
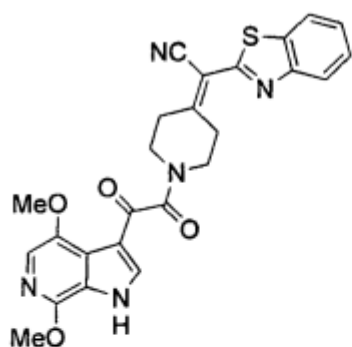




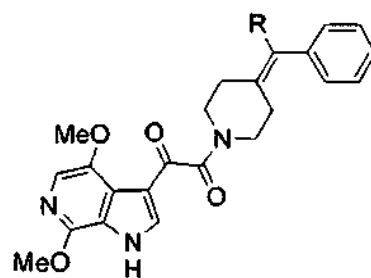








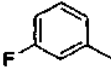
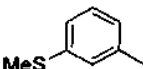
42. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



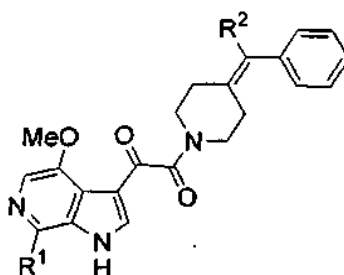
en la que R tiene los significados que se indican a continuación:

R

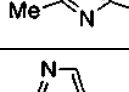
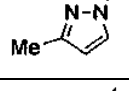
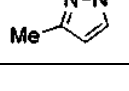
(continuación)

R



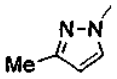
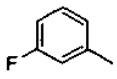
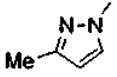
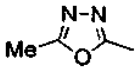
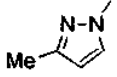
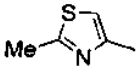
43. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



5 en la que R¹ y R² tienen los significados que se indican a continuación:

R ¹	R ²
	Br
	Br
	
	
	
	
	
	
	
	

(continuación)

R ¹	R ²
	
	
	

5 44. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia antiviral de un compuesto de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-43, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45. La formulación farmacéutica de la reivindicación 44, útil para tratar infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad con eficacia antiviral de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 10 (a) un agente antiviral frente al SIDA;
 (b) un agente antiinfeccioso;
 (c) un inmunomodulador; y
 (d) inhibidores de la entrada del VIH.

46. Un compuesto de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-43 para uso en el tratamiento de infecciones por virus.

15 47. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 46, en el que un compuesto de Fórmula I se usa en combinación con una cantidad con eficacia antiviral de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en: un agente antiviral frente al SIDA, un agente antiinfeccioso, un inmunomodulador e inhibidores de la entrada del VIH.

48. El compuesto para uso de acuerdo con las reivindicaciones 46 o 47 en el que el virus es VIH.