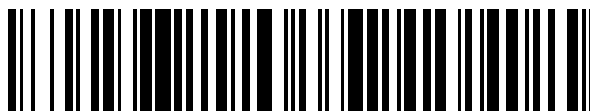


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 403**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2009 E 09770927 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2303876**

54 Título: **Diceto azolopiperidinas y azolopiperazinas como agentes anti-VIH**

30 Prioridad:

25.06.2008 US 75374 P

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

22.05.2014

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;
UEDA, YASUTSUGU;
HAMANN, LAWRENCE, G.;
ZHANG, ZHONGXING;
YIN, ZHIWEI;
REGUEIRO-REN, ALICIA;
CARINI, DAVID, J.;
SWIDORSKI, JACOB;
LIU, ZHENG;
JOHNSON, BARRY, L.;
MEANWELL, NICHOLAS, A. y
KADOW, JOHN, F.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 462 403 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

Diceto azolopiperidinas y azolopiperazinas como agentes anti-VIH

Campo de la invención

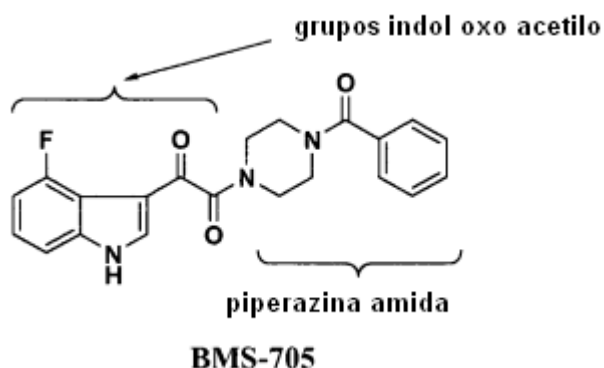
La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y que afectan biológicamente, sus composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso. En particular, la divulgación está dirigida a derivados de azolopiperidina y azolopiperazina condensados con diceto que poseen actividad antiviral única. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de VIH y SIDA.

Antecedentes de la invención

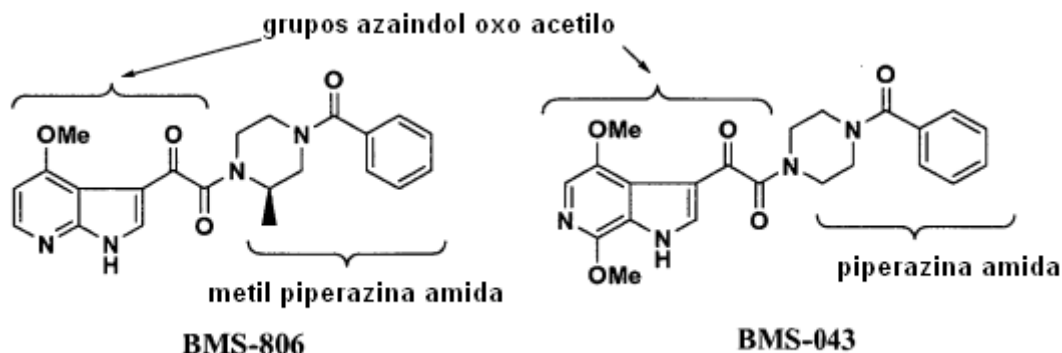
La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana -1) sigue siendo un problema médico importante, con una cantidad estimada de 45 millones de personas infectadas en todo el mundo al final de 2007. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se informó de aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones, y 3,1 millones de personas fallecieron por SIDA. En la actualidad, los fármacos disponibles para el tratamiento del VIH incluyen 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 fumarato de tenofovir disoproxil (o VIREAD[®]), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA[®]), COMBIVIR[®] (contiene -3TC más AZT), TRIZIVIR[®] (contienen abacavir, lamivudina, y zidovudina), Epzicom (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA[®] (contiene VIREAD[®] y EMTRIVA[®]); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; nevirapina (o VIRAMUNE[®]), delavirdina (o RESCRIPTOR[®]) y efavirenz (o SUSTIVA[®]), Atripla (TRUVADA[®] + SUSTIVA[®]), y etravirina, e inhibidores peptidomiméticos de proteasas o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA[®] (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ[®]) y tipranavir (APTIVUS[®]), e inhibidores de integrasas tales como raltegravir (Isentress), e inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (T-20) (FUZEON[®]) y maraviroc (Selzentry).

Cada uno de estos fármacos solo puede contener transitoriamente la 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 pacientes de 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 pueden fracasar en última instancia en las terapias de combinación de fármacos. La potencia del fármaco insuficiente, incumplimiento, penetración tisular restringida y limitaciones específicas de los fármacos dentro de determinados tipos de células (por ejemplo, la mayor parte de los análogos de nucleósidos no se pueden fosforilar en las células en reposo) pueden tener en cuenta la supresión incompleta de los virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1 combinadas con la incorporación frecuente de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a los fármacos y fracasos en el tratamiento cuando están presentes las concentraciones subóptimas de fármacos. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes anti-VIH que presenten patrones de resistencia distintos y farmacocinética favorable así como perfiles de seguridad para ofrecer más opciones de tratamiento. Inhibidores de fusión del VIH mejorados y antagonistas de correceptores de entrada del VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH que además está estudiando un número de investigadores.

Los inhibidores de la unión al VIH son una nueva subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína de superficie del VIH gp120, e interfieren con la interacción entre la proteína de superficie gp120 y el receptor CD4 células huésped. Por lo tanto, impiden que el VIH se una a los linfocitos T CD4 humanos y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión al VIH se han mejorado en un esfuerzo para obtener compuestos con utilidad y eficacia maximizada como agentes antivirales. Se ha desvelado una divulgación que describe indoles de los cuales es representativa la estructura para el BMS-705 que se muestra a continuación (Derivados Antivirales de Indoloxoacetil Piperazina).



Se han descrito otros dos compuestos, mencionados en la literatura como BMS-806 y BMS-043 en la técnica tanto académica como de patente:



En la literatura se ha desvelado alguna descripción de sus propiedades en ensayos clínicos en seres humanos.

- 5 Se debe indicar que en todas las tres de estas estructuras, una piperazina amida (en estas tres estructuras una piperazina fenil amida) está presente y este grupo está unido directamente a un resto oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está unido a la posición 3 del 4-fluoro indol en BMS-705 y a la posición 3 de azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

- 10 En un esfuerzo para obtener mejores compuestos anti-VIH, publicaciones posteriores describieron en parte, patrones de sustitución modificados en los indoles y azaindoles. Ejemplos de dichos esfuerzos incluyen: (1) nuevos derivados de piperazina indoloxoacéticos sustituidos, (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituido, y (3) derivados de piperazina azaindoloxoacéticos sustituidos.

- 15 Además, el reemplazo de estos grupos con otros hidrocarburos heteroaromáticos o heteroaromático sustituidos o bicíclicos ha mostrado ser factible. Los ejemplos incluyen: (1) derivados de indol, azaindol y amidopiperazina heterocíclicos relacionados; (2) derivados antivirales de biciclo 4.4.0; y (3) derivados de diazaindol.

En la técnica también se han descrito unos pocos reemplazos selectos para la parte de piperazina amida de las moléculas y entre estos ejemplos están (1) algunos piperidina alquenos; (2) algunas pirrolidina amidas; (3) algunas N-aril o heteroaril piperazinas; (4) algunas piperazinil ureas; y (5) algunos compuestos que contienen carbolina.

- 20 El procedimiento o procedimientos para preparar profármacos de esta clase de compuestos se desvelan en Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents (Ueda y col., solicitud no provisional de Estados Unidos con N° de Serie 11/066.745, presentada el 25 de febrero de 2005 o la Publicación de Estados Unidos N° 2005/0209246 o el documento WO 2005/090367 A1).

Una solicitud de patente de PCT publicada WO 2003/103607 A1 (11 de junio de 2003) desvela un ensayo útil para someter a ensayo algunos inhibidores del VIH.

- 25 Varias solicitudes de patentes publicadas describen estudios de combinación con inhibidores de piperazina benzamida, por ejemplo, Publicación de Estados Unidos N° 2005/0215543 (documento WO 2005/102328 A1), Publicación de Estados Unidos N° 2005/0215544 (documento WO 2005/102391 A1), y Publicación de Estados Unidos N° 2005/0215545 (documento WO 2005/102392 A2).

- 30 Una publicación sobre nuevos compuestos de esta clase de inhibidores de unión (Wang, J. y col., Org. Biol. Chem., 3: 1781-1786 (2005)) y una solicitud de patentes sobre algunos compuestos relacionados más remotamente han aparecido en el documento WO 2005/016344 publicado el 24 de febrero de 2005.

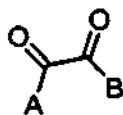
- 35 Las solicitudes de patentes publicadas WO 2005/016344 y WO 2005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores del VIH. Otras referencias en el área de unión al VIH incluyen las Publicaciones de Estados Unidos N° 2007/0155702, N° 2007/0078141 y N° 2007/0287712, documento WO 2007/103456, así como las Patentes de Estados Unidos N° 7.348.337 y N° 7.354.924. Una referencia de literatura es J. Med. Chem., 50: 6535 (2007).

- 40 Por lo tanto, lo que se necesita en la técnica son nuevos compuestos inhibidores de unión al VIH, y composiciones de los mismos, que sean eficaces frente a la infección por VIH. Los compuestos que se han descrito en las referencias mencionadas anteriormente son estructuralmente distintos de los compuestos de la presente invención que se describen en lo sucesivo en el presente documento.

Sumario de la invención

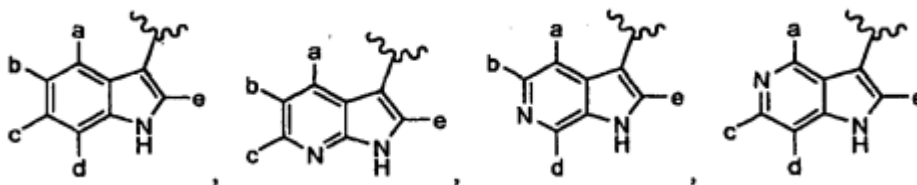
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I que sigue a continuación, las sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos (por ejemplo, hidratos) del mismo, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en un procedimiento de tratamiento en pacientes que padecen o son susceptibles a un virus tal como el VIH. Los compuestos de Fórmula I, sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables son agentes antivirales eficaces, particularmente como inhibidores del VIH. Estos son útiles para el tratamiento del VIH y del SIDA.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

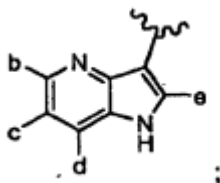


I

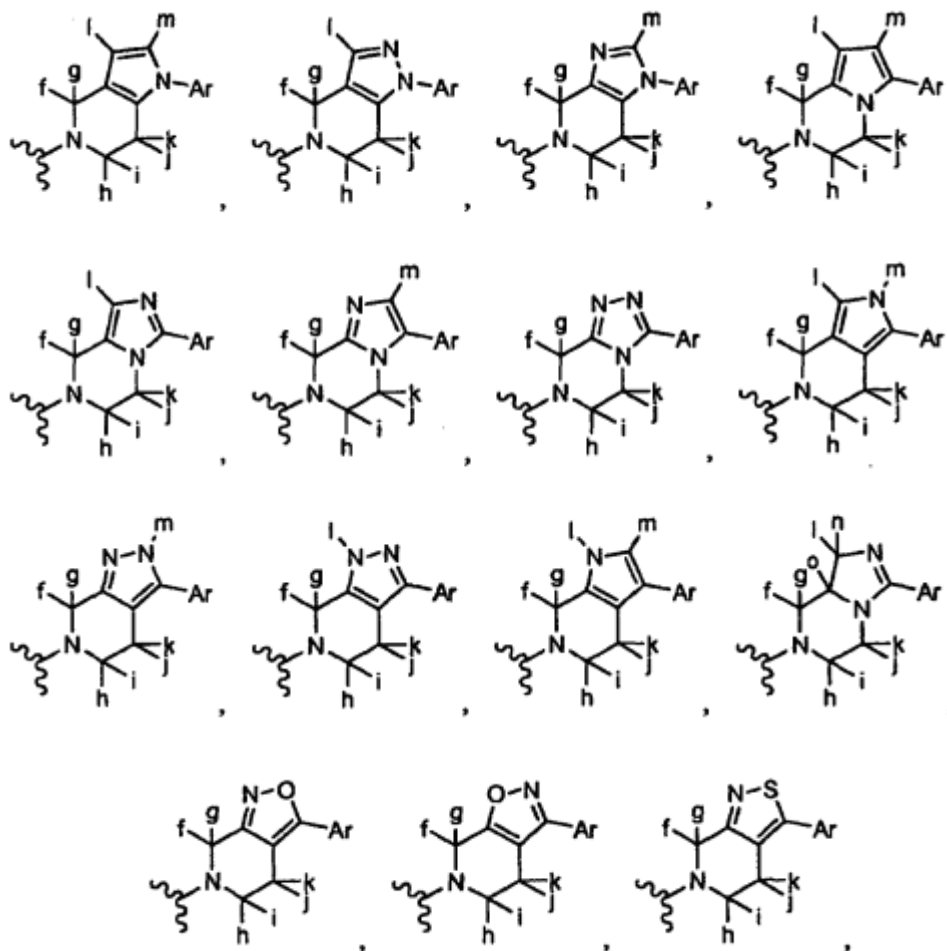
10 en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en:



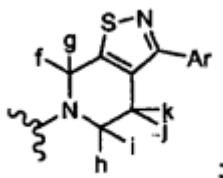
y



en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en:



y



5 y en las que además

a se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno y metoxi;

b y c se seleccionan entre el grupo que consiste en H y halógeno;

d se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, metoxi y Grupo C;

e es H;

10 f y g se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), y en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

15 h e i se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

j y k se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

y además en la que j + k es C=O;

20 l y m se seleccionan entre el grupo que consiste en H, OH, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, OR, halógeno (unido solamente a carbono), OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, y Grupo D;

n y o se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR_1R_2 , COOR, $CONR_1R_2$, cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones (seleccionadas entre F, OH, OR, NR_1R_2 , COOR, $CONR_1R_2$), COOR, $CONR_1R_2$ y Grupo D;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre Grupo E; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo;

Grupo C se selecciona entre el grupo que consiste en COOR, $CONR_1R_2$, y Grupo D;

Grupo D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre Grupo E; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo;

Grupo E se selecciona entre el grupo que consiste en OH, OR, NR_1R_2 , CN, COOR, $CONR_1R_2$, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR_1R_2 , COOR, y $CONR_1R_2$;

R , R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo (C_1-C_4), o cicloalquilo (C_3-C_6).

Otra realización de la presente invención está dirigida a un compuesto de la invención 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 antiviral eficaz de un compuesto de Fórmula I mencionado anteriormente, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula I se puede administrar en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) un agente antiviral para el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de entrada de VIH.

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

En otra realización de la invención se proporcionan uno o más procedimientos para fabricar los compuestos de Fórmula I.

La presente invención se refiere a estos, así como a otros compuestos finales importantes, que se describen en lo sucesivo en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones

Dado que los compuestos de la presente divulgación pueden poseer centros asimétricos y por lo tanto se pueden producir como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diaestereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I, además de las mezclas de los mismos.

Definiciones

A menos que se establezca específicamente de otro modo en cualquier parte en la presente solicitud, en el presente documento se pueden usar uno o más de los siguientes términos, y tendrán los siguientes significados:

El término "alquilo C_{1-6} " 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.

"Fluoroalquilo C_1-C_4 " se refiere a alquilo C_1-C_4 sustituido con F en el que al menos un átomo de H está sustituido con átomo de F, y cada átomo de H puede estar sustituido independientemente con átomo de F;

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

Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a los grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados con todos los átomos 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 están sustituidos, el grupo o los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido,

trihalometilo, ureído, 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 a cualquiera de un 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, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando están sustituidos, el grupo o los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureído, amino, y $-NR^xR^y$, en el que R^x y R^y son tal 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 reorganizaciones de enlaces estables y no se pretende que incluyan sistemas que no existirían. Los 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 heteroalíclicos son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando están sustituidos, el grupo o los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureído, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en el que R^x y R^y son tal 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, "1-20", que se indica en el presente documento, se refiere a que el grupo, en este caso el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 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 o grupos sustituyentes es preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, 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 con todos los átomos de carbono (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes) en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrones pi totalmente conjugados. Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno 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, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, 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, ureído, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$ con R^x y R^y tal como se han definido anteriormente.

Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que tiene 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 tiene 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 -O-cicloalquilo tal como se define en el presente documento.

Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un -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.

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

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

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

- 10 Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un -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.

- 15 Un grupo "tioheteroalícicloxi" 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.

- 20 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 $-CC(=O)C-$ en el que el carbono en cualquiera o en ambos lados del $C=O$ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíclico.

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

- 25 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R^1C(=O)O-$, 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.

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 tal como se ha definido anteriormente.

- 30 Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x$ con Z tal como se ha definido anteriormente y R^x que es H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$, con R que es alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$, con R que es alquilo (C_{1-6}).

- 35 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NR^xR^y$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^1S(=O)_2NR^x$, con R^x que es H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^xR^y$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

- 40 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^1OC(=O)NR^y$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^xR^y$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^1OC(=S)NR^y$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

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

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $\text{-C(=O)NR}^x\text{R}^y$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $\text{-C(=S)NR}^x\text{R}^y$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

- 5 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $\text{R}^x\text{C(=O)NR}^y$ -, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "ureído" se refiere a un grupo $\text{-NR}^x\text{C(=O)NR}^y\text{R}^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $\text{-R}^x\text{NC(=N)NR}^y\text{R}^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

- 10 Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo $\text{R}^x\text{R}^y\text{NC(=N)-}$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

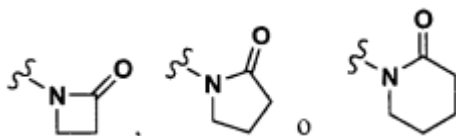
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN .

Un grupo "sililo" se refiere a un grupo $\text{-Si(R}^x)_3$, con R^x que es alquilo (C_{1-6}) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un grupo $\text{P(=O)(OR}^x)_2$ con R^x que es alquilo (C_{1-6}).

- 15 Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $\text{-NR}^x\text{NR}^y\text{R}^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-lactama cíclica de anillo con 4, 5 o 6 miembros" se refiere a



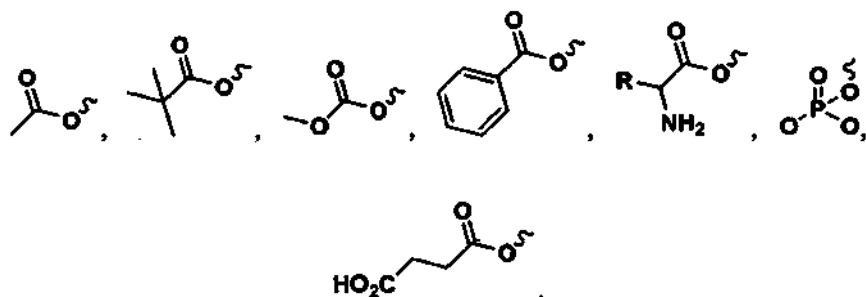
Cualquiera de dos grupos R adyacentes se puede combinar para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico condensado con el anillo que soporta inicialmente esos grupos R.

- 20 En la técnica es conocido que átomos de nitrógeno en sistemas de heteroarilo pueden estar "participando en un doble enlace del anillo de heteroarilo", y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto indica si los nitrógenos pueden estar sustituidos tal como lo entienden bien los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos de formación de enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no incluyen estructuras que se sabe que son inestables o no pueden existir en base a la literatura.

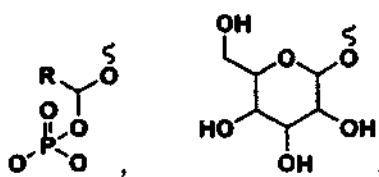
- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables que se desvelan en el presente documento están dentro del alcance de la presente divulgación. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones está concebida para incluir sales de adición básica 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.

- 40 Los compuestos de la invención se pueden convertir en "profármacos". El término "profármaco" tal como se usa en el presente documento incluye tanto la expresión "ésteres de profármaco" como la expresión "éteres de profármaco". El término "ésteres de profármaco" tal como se usa en el presente documento incluye ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de Fórmula I con alquilo, alcoxi, o arilo sustituido agentes de acilación o agente de fosforilación usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, ésteres de aminoácidos, fosfatos, ésteres de semiácidos tales como malonatos, succinatos o glutaratos, y similares. Los ésteres de aminoácidos pueden ser especialmente preferentes.

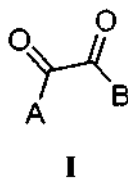
Ejemplos de dichos ésteres de profármaco incluyen



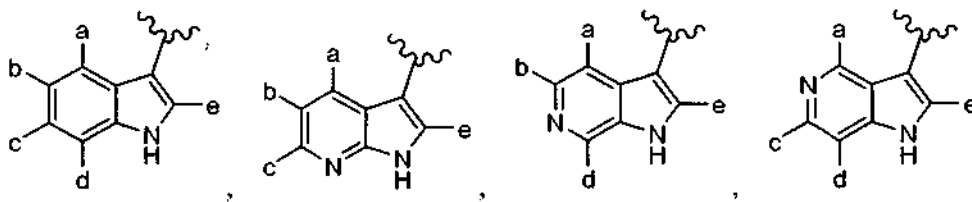
La expresión "ésteres de profármaco" incluye tanto acetales de fosfato como O-glucósidos. Los ejemplos representativos de dichos ésteres de profármaco incluyen



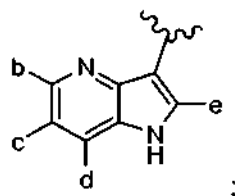
- 5 Tal como se ha expuesto anteriormente, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



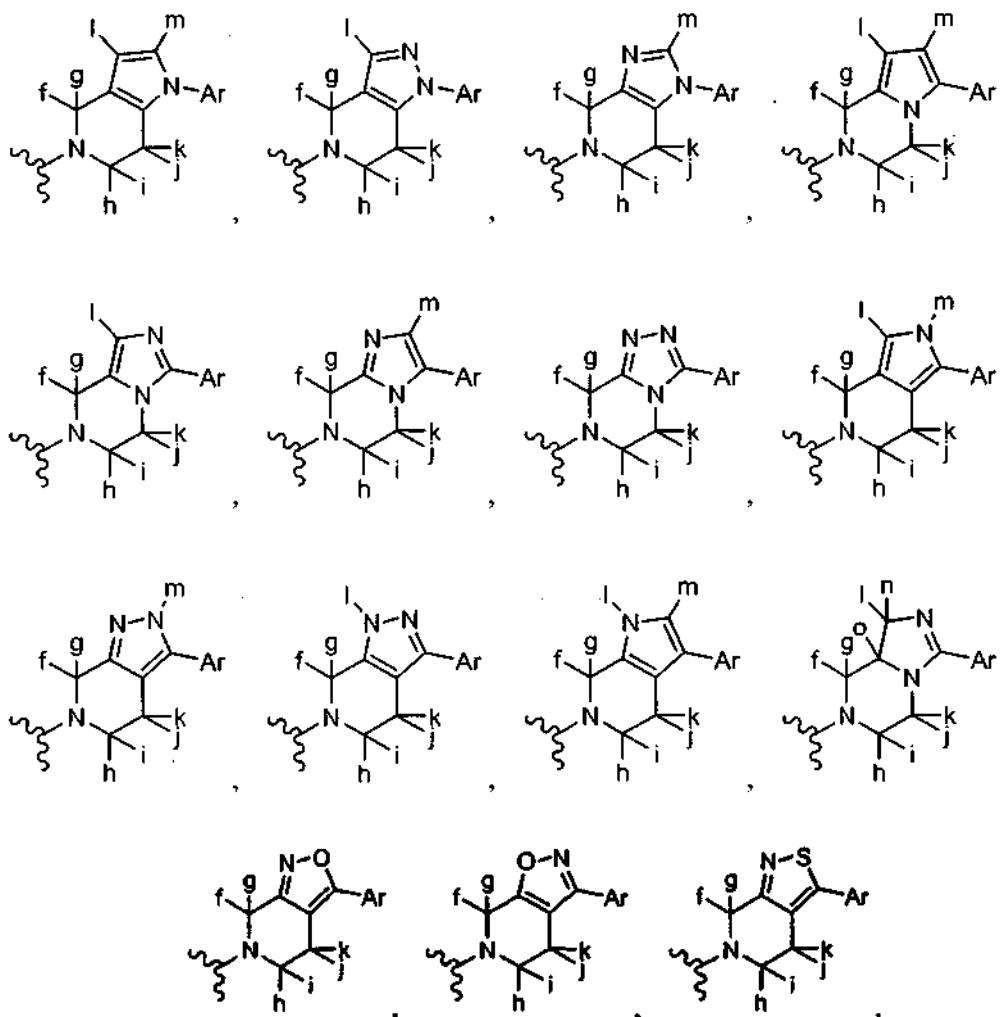
en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en:



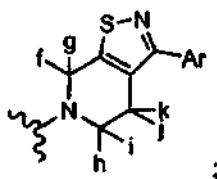
10 y



en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en:



y



5 y en las que además

a se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno y metoxi

b y c se seleccionan entre el grupo que consiste en H y halógeno;

d se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, metoxi y Grupo C;

e es H;

10 f y g se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

h e i se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

15 j y k se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

y además en la que j + k es C=O;

l y m se seleccionan entre el grupo que consiste en H, OH, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, OR, halógeno (unido solamente a carbono), OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, y Grupo D;

n y o se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones (seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂), COOR, CONR₁R₂ y Grupo D;

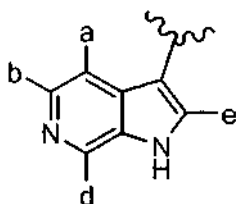
Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre Grupo E; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo;

Grupo C se selecciona entre el grupo que consiste en COOR, CONR₁R₂, y Grupo D;

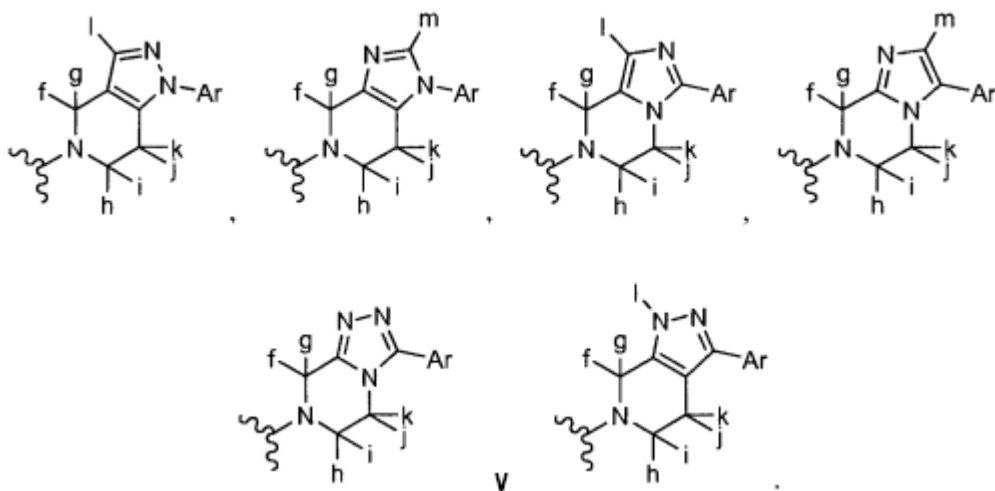
Grupo D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre Grupo E; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo;

Grupo E se selecciona entre el grupo que consiste en OH, OR, NR₁R₂, CN, COOR, CONR₁R₂, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂; R, R₁ y R₂ son independientemente H, alquilo (C₁-C₄), o cicloalquilo (C₃-C₆).

Los compuestos más preferentes de Fórmula I incluyen aquellos en los que A =

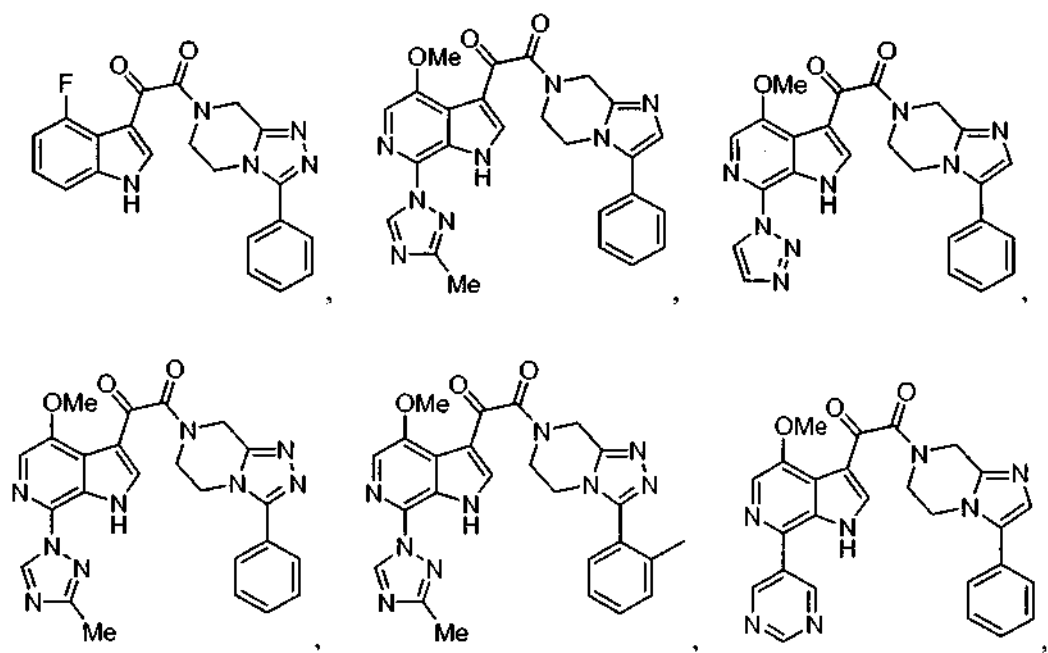


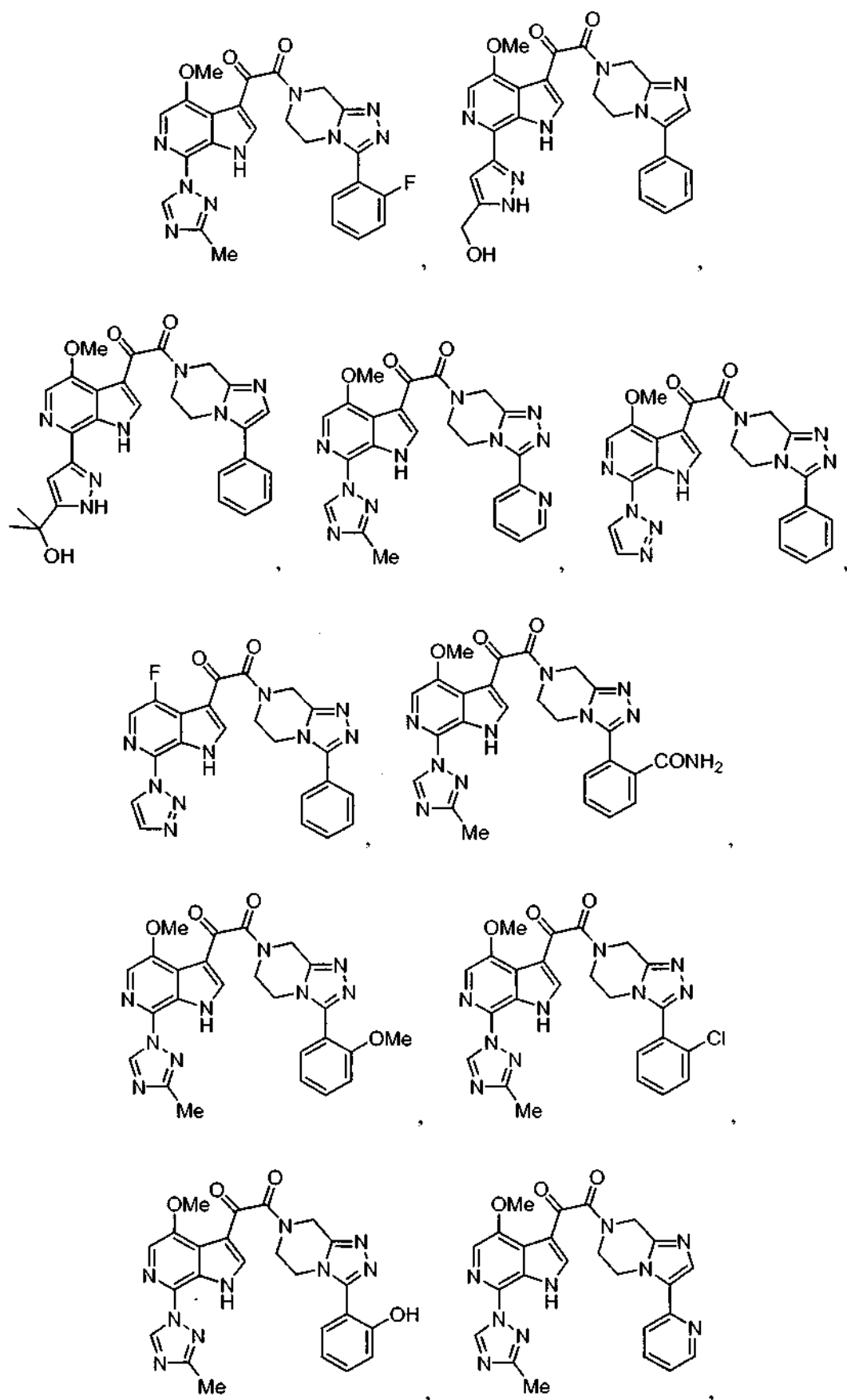
Además, los compuestos preferentes de Fórmula I incluyen aquellos en los que B =

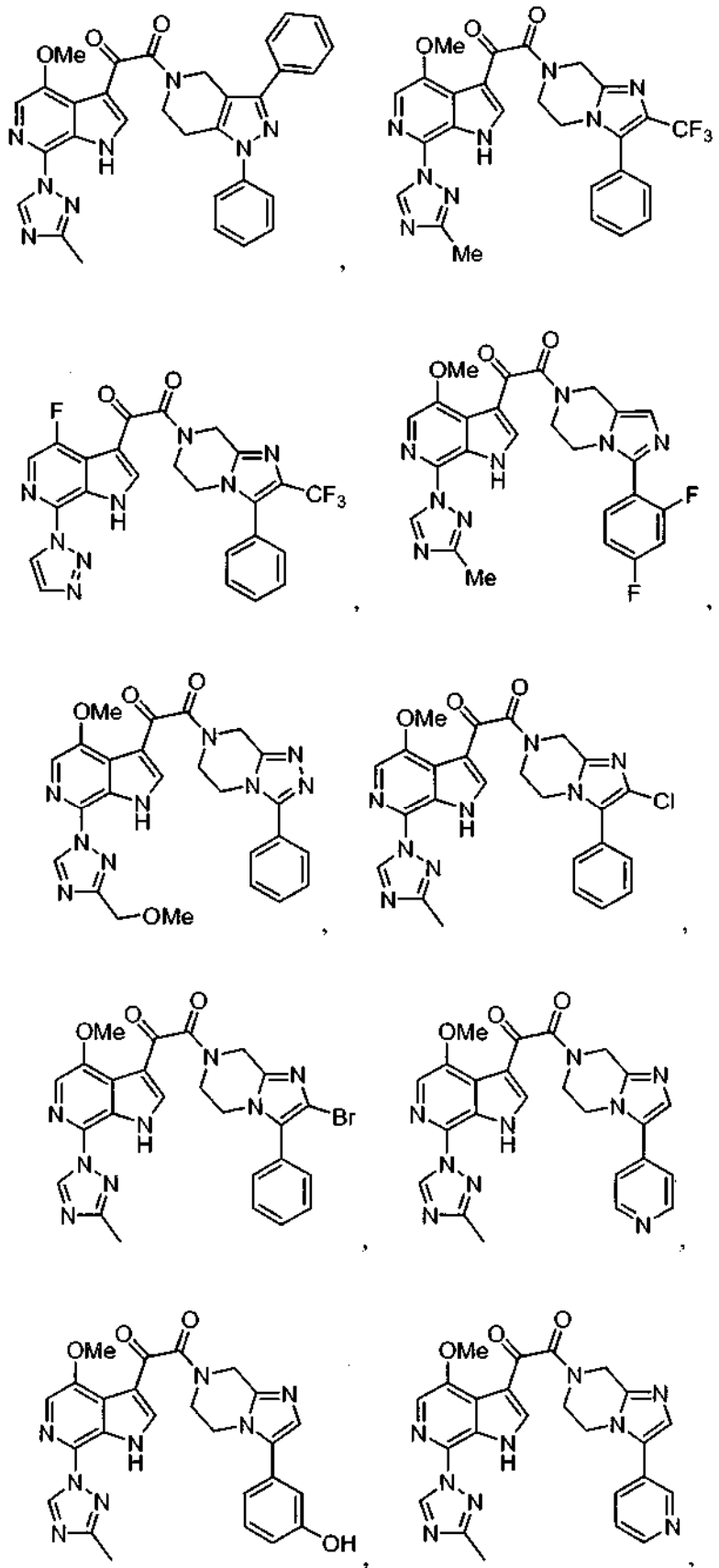


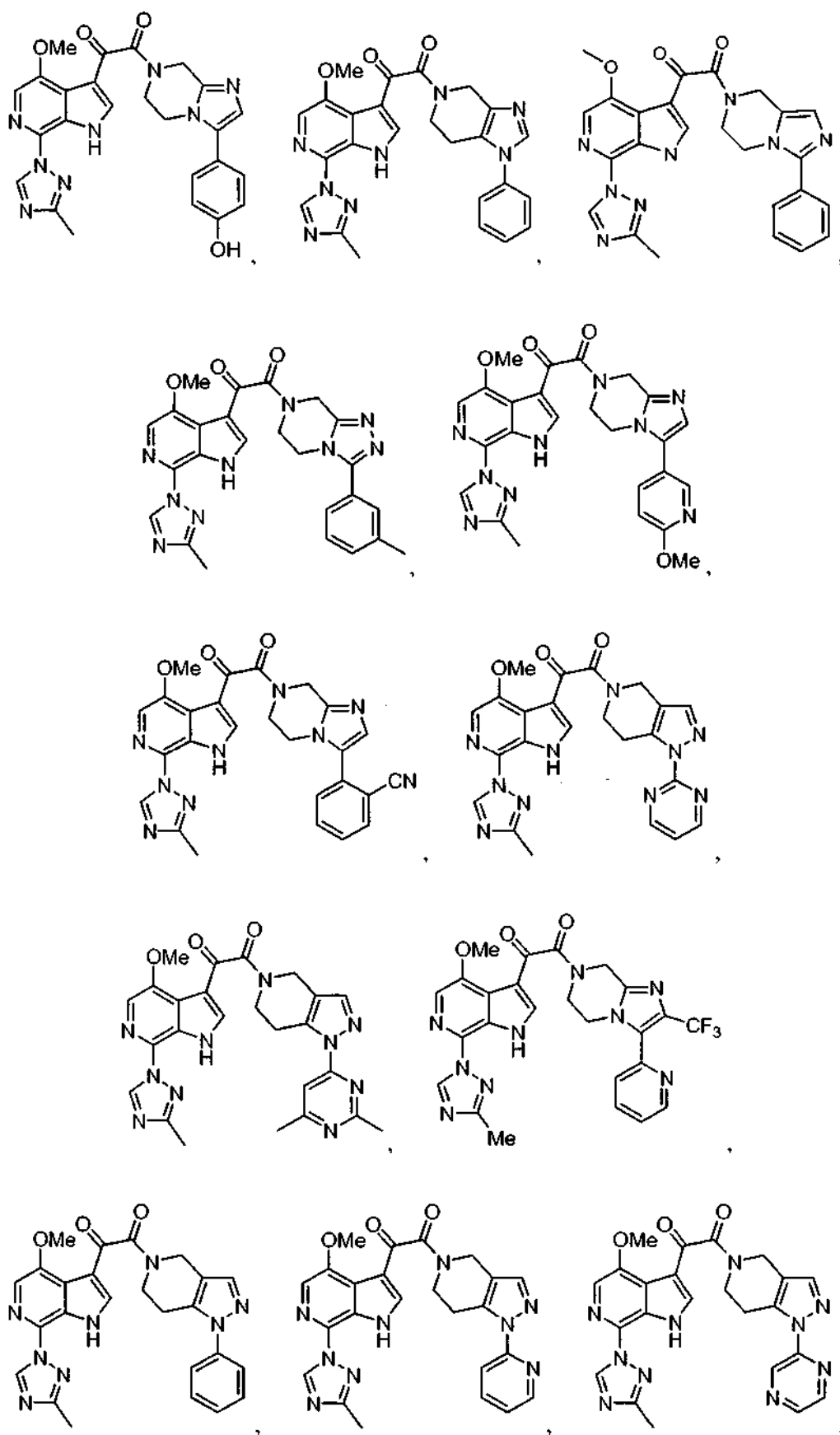
En otra realización, las formas preferentes tanto de A como de B en el compuesto de Fórmula I son tal como se ha expuesto anteriormente.

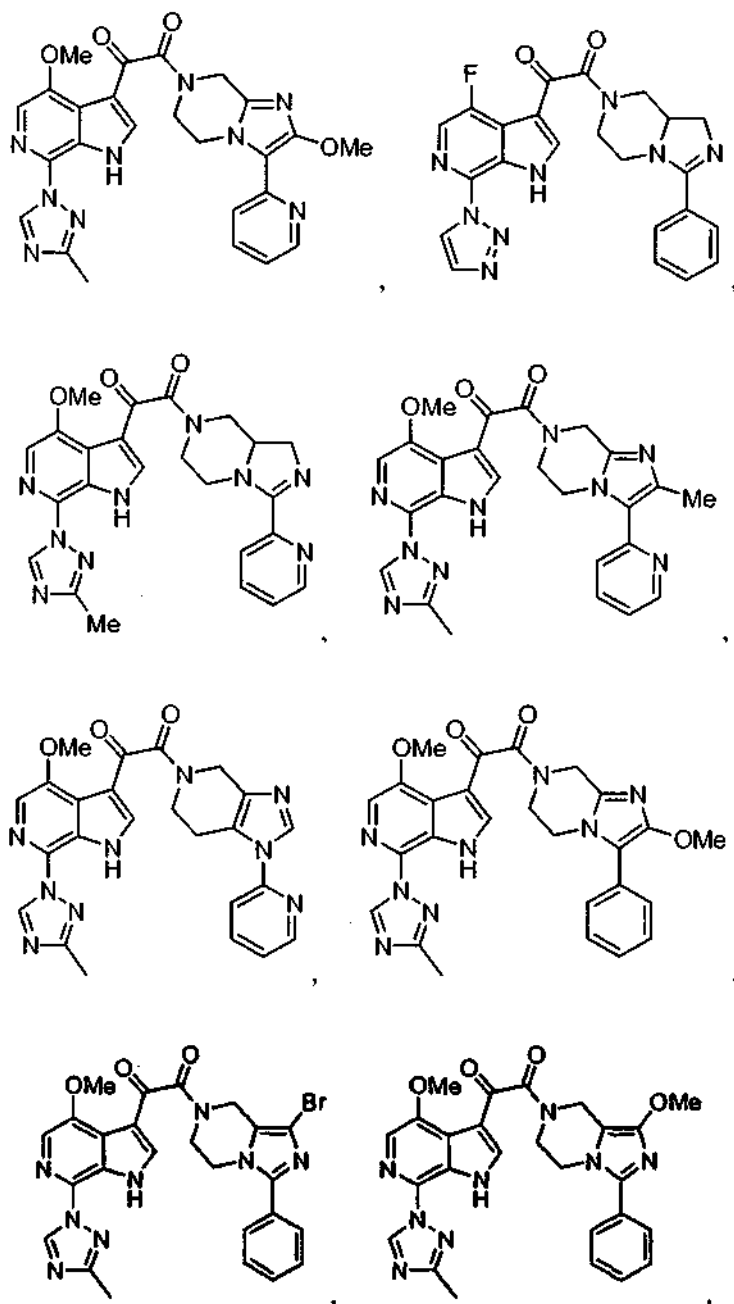
Los compuestos particularmente preferentes de la invención como parte de la Fórmula I incluyen los siguientes:











Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones que se han descrito anteriormente, se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión), mediante pulverización por inhalación, o por vía rectal, y mediante otros medios, en formulaciones de dosificación individual que contienen vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos disponibles para el experto en la materia. Además, se pueden incluir uno o más adyuvantes.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente divulgación, se proporciona además un compuesto de la invención para uso en un procedimiento de tratamiento, y una composición farmacéutica, para tratar infecciones virales tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrará un paciente con necesidad de dicho tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad antiviral eficaz" se refiere a la cantidad total de cada componente activo de la composición y procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo en el paciente, es decir, inhibir, mejorar, o curar afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese 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, bien administrado en combinación, en serie o de forma simultánea. Los términos "tratar, que trata, tratamiento" tal como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones se refieren a prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas con la infección por VIH.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos se pueden administrar por vía oral; así como pulverizaciones nasales, reparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios. Los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden usar en las composiciones farmacéuticas, y son los que se usan en la técnica de preparaciones farmacéuticas.
- 10 Cuando se administran por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas por lo general en la materia de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido alginico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad, y 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.
- 15

- Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro sódico, o agentes de dispersión o de humectación y de suspensión adecuados, tales como aceites fijos, blandos, estériles, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.
- 20

- Los compuestos de la presente divulgación 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, normalmente durante un período de tiempo prolongado, tal como días, semanas, meses, o incluso años. 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 una diversidad de 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 sometido a terapia.
- 25
- 30

- Además, en el presente documento se contemplan combinaciones de los compuestos de Fórmula I que se exponen en el presente documento, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar de forma eficaz, bien en períodos de exposición previa y/o de exposición posterior, en combinación con cantidades eficaces de antivirales, inmunomoduladores, antiinfecciosos, o vacunas frente al SIDA, tales como los que aparecen en la siguiente tabla no limitante:
- 35

ANTIVIRALES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	GlaxoWellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Abacavir (1592U89) GW 1592	GlaxoWellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Acemanano	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

(continuación)

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Interferón Alfa	GlaxoWellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con RETROVIR®
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el interferón anómalo alfa a pH inestable	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas con SIDA
BMS-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	Retinitis CMV, herpes, virus del papiloma
Sulfato de Curdlán	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Globina inmune a citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citovene	Syntex	Sucesos que amenazan la vista
Ganciclovir		CMV periférico, Retinitis por CMV
Darunavir (Prezista)	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Sulfato de Dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
ddl 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, SUSTIVA®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4 (S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, Stocrin	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec/ J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Famciclovir	SmithKline	Herpes zóster, herpes simplex
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 Recombinante Humano	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, sarcoma de Kaposi, ARC

(continuación)

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
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 al VIH
Lamivudina, 3TC	GlaxoWellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia Octapeptídica 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)
Probucol	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 Dideshidrodesoxi-Timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasas)
Valaciclovir	GlaxoWellcome	HSV Genital e infecciones por CMV
VIRAZOLE [®] (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	GlaxoWellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (VIREAD [®])	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
EMTRIVA [®] (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
COMBIVIR [®]	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)

(continuación)

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Succinato de abacavir (o ZIAGEN [®])	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
REYATAZ [®] (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasas
FUZEON [®] (enfuvirtida o T-20)	Roche/Trimeris	SIDA por infección con VIH, inhibidor de la fusión viral
LEXIVA [®] (o fosamprenavir calcio)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasas virales
Selzentry (maraviroc) (documento UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TRIZIVIR [®]	GSK	Infección por VIH, SIDA, (combinación de tres fármacos)
Bevirimat	Panacos	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de maduración, en desarrollo)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Inhibidor MK-0518 de Integrasas Raltegravir	Merck	Infección por VIH, SIDA
TRUVADA [®]	Gilead	Combinación de sal de fumarato de Tenofovir disoproxil (VIREAD [®]) y EMTRIVA [®] (Emtricitabina)
Inhibidor GS917/JTK-303 de Integrasas Elvitegravir	Gilead / Japan Tobacco	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de integrasas virales en desarrollo
Atripla combinación de tres fármacos	Gilead / Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal de fumarato de Tenofovir disoproxil (VIREAD [®]), EMTRIVA [®] (Emtricitabina), y SUSTIVA [®] (Efavirenz)

INMUNOMODULADORES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemanano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con células CD4+
Interferón Gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor de Estimulación de Colonias de Macrófagos y Granulocitos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor de Estimulación de Colonias de Macrófagos y Granulocitos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA

(continuación)

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Factor de Estimulación de Colonias de Macrófagos y Granulocitos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante 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, HIV, en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2 (aldesleuquina)	Chiron	SIDA, aumenta en recuentos celulares de CD4
Globulina Inmune 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
Carbamato de Dietil Ditio Imutiol	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	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 Humano Soluble Recombinante	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 Humano Soluble Recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
SK&F106528 T4 Soluble	SmithKline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de Necrosis Tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con Interferón gamma

ANTI-INFECCIOSOS

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis por criptococos, candidiasis
Pastilla Nistatina Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano

(continuación)

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de Pentamidina para Inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea 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 asociada con terapia de AZT
Hormona de Crecimiento Humano Recombinante	Serono	Desgaste relacionado con SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociado con SIDA
Testosterona	ALZA [®] , SmithKline	Desgaste relacionado con SIDA
Nutrición Enteral Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con SIDA

Además, los compuestos de la divulgación que se exponen en el presente documento se pueden usar en combinación con otros inhibidores de la entrada del VIH. Ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se analizan en Drugs of the Future, 24 (12): 1355-1362 (1999); Cell, 9: 243-246 (29 de octubre de 1999); y Drug Discovery Today, 5 (5):183-194 (mayo de 2000) y Meanwell, N.A. y col., "Inhibitors of the entry of HIV in host cells", Curr. Op. Drug Disc. Dev, 6 (4):451-461 (2003). Específicamente, los compuestos se pueden usar en combinación con otros inhibidores de unión, inhibidores de fusión, y antagonistas de receptores de quimioquinas dirigidos al correceptor CCR5 o CXCR4.

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

Las combinaciones preferentes son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido 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 ddl. Un inhibidor preferente de la proteasa del VIH es REYATAZ[®] (Atazanavir como principio activo). Por lo general, una dosis de 300 a 600 mg se administra una vez al día. Esta se puede coadministrar con una dosis baja de Ritonavir (de 50 a 500 mg). Otro inhibidor preferente de la proteasa del VIH es KALETRA[®]. Otro inhibitorio útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza de acuerdo con Patente de Estados Unidos N° 5.413.999. Indinavir se administra generalmente en una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores preferentes de proteasas 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. Los inhibidores no nucleósidos preferentes de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferentes incluyen aquellas con los siguientes (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddl 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. (La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EP 0 484 071.)

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente divulgación y otros principios activos se pueden administrar separadamente o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser antes, simultánea, o posterior a la administración del otro agente o agentes.

Química general (procedimientos de síntesis)

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

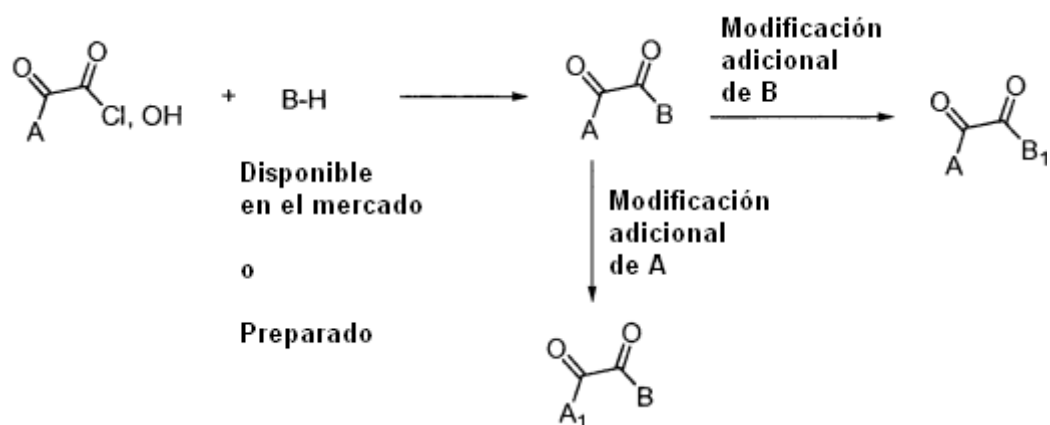
Abreviaturas

Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, se pueden usar en toda la descripción de la divulgación y los ejemplos:

10	h = hora u horas ta = temperatura ambiente mol = mol o moles mmol = milimol o milimoles
15	g = gramo o gramos mg = miligramo o miligramos ml = mililitro o mililitros TFA = Ácido trifluoroacético DCE = 1,2-Dicloroetano CH ₂ Cl ₂ = diclorometano
20	TPAP = perrutenato de tetrapropilamonio THF = tetrahidrofurano DEPBT = 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona DMAP = 4-dimetilaminopiridina P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada sobre polímero
25	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 azaíndol = 1 <i>H</i> -pirrolo-piridina
30	4-azaíndol = 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina 5-azaíndol = 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina 6-azaíndol = 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina 7-azaíndol = 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina PMB = 4-metoxibencilo
35	DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona OTf = trifluorometanosulfonoxi NMM = 4-metilmorfolina PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina NaHMDS = hexametildisilazida sódica
40	EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida TMS = trimetilsililo DCM = diclorometano DCE = dicloroetano MeOH = metanol
45	THF = tetrahidrofurano EtOAc = acetato de etilo LDA = diisopropilamida de litio TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio DME = dimetoxietano
50	DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio HOBT = 1-hidroxibenzotriazol CBZ = benciloxicarbonilo PCC = clorocromato de piridinio TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
55	DEBPT = 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio

Preparación de Compuestos de Fórmula I, Esquemas Químicos

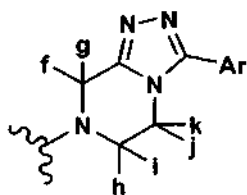
Un esquema de reacción general se establece tal como sigue a continuación:



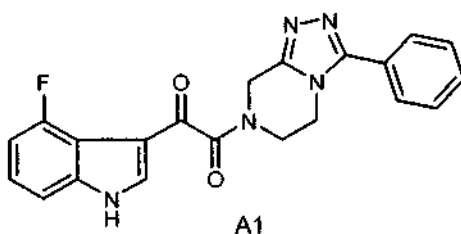
Para la preparación del sustituyente "A" mencionado anteriormente, los procedimientos que se establecen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.476.034, N° 6.573.262, N° 6.469.006 y N° 7.354.924, así como en el documento WO 2004/004337 son útiles.

- 5 Otros procedimientos especializados son tal como sigue a continuación:

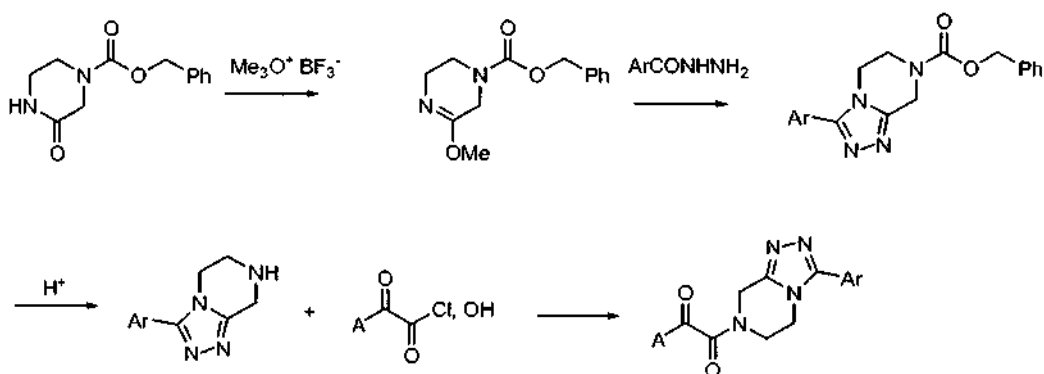
Cuando B =



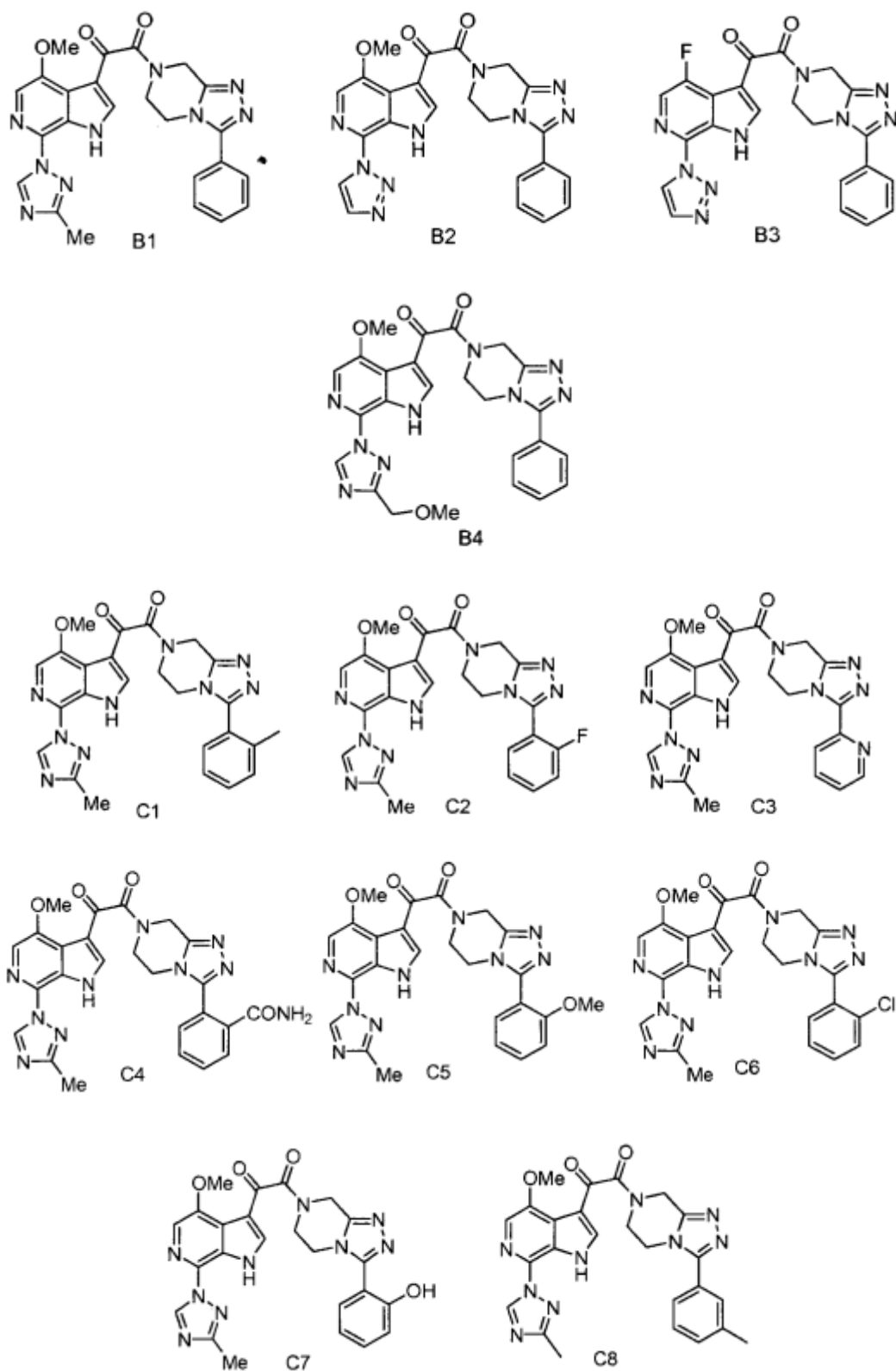
para la preparación del siguiente compuesto:



- 10 puede ser útil el siguiente esquema de reacción:

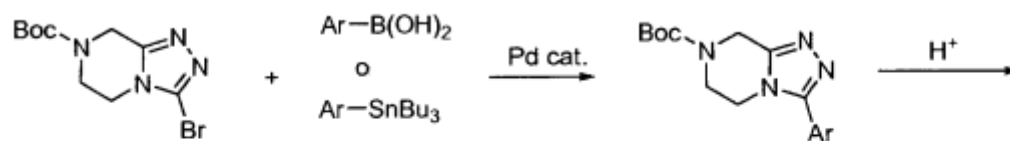


En otra realización, para la preparación de los siguientes compuestos:

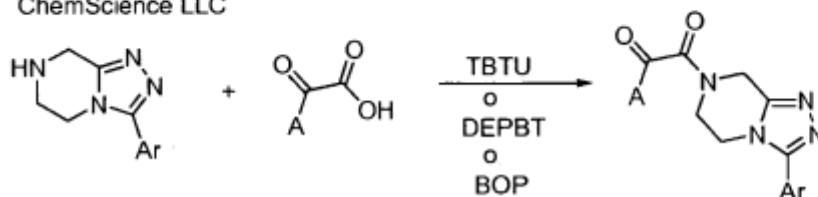


puede ser útil este esquema de reacción:

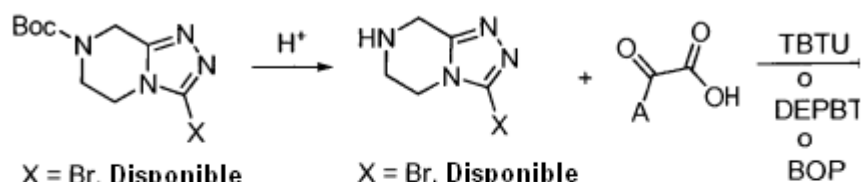
Ruta 1



Disponible en D-L
Chiral Chemicals,
LLC o Discovery
ChemScience LLC

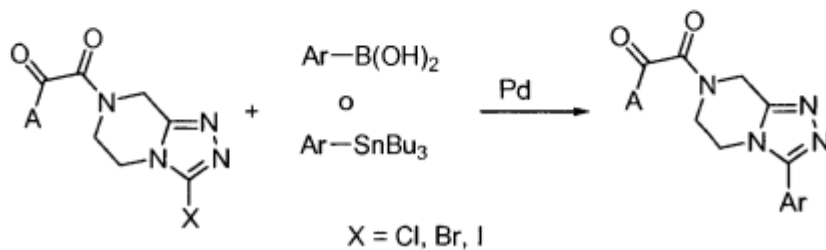


Ruta 2



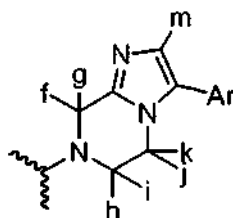
X = Br, Disponible
en D-L Chiral
Chemicals, LLC o
Discovery
ChemScience LLC

X = Br, Disponible
en D-L Chiral
Chemicals, LLC o
Discovery
ChemScience LLC



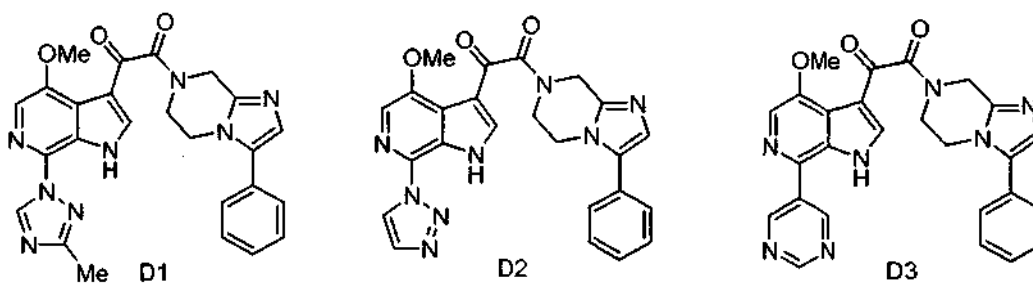
X = Cl, Br, I

En otra realización,
Cuando B =

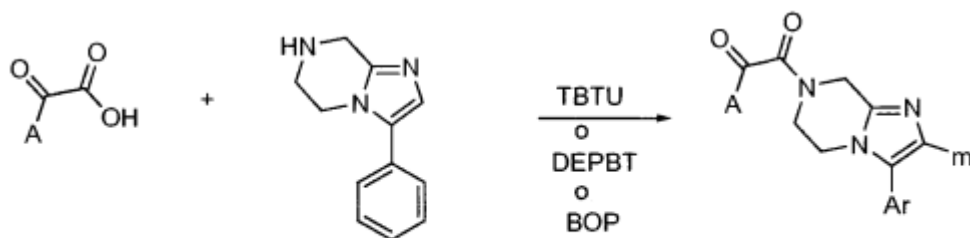


5

para los siguientes compuestos:

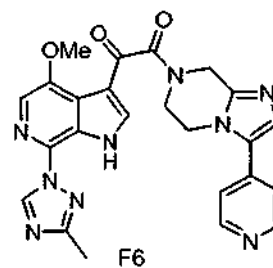
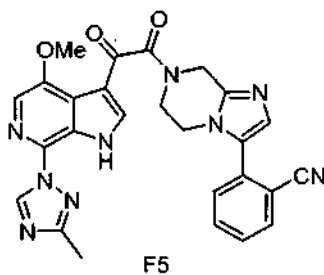
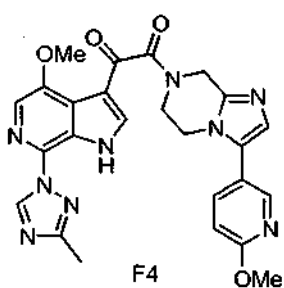
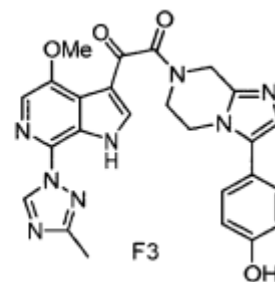
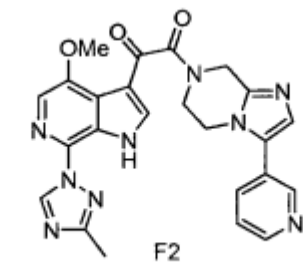
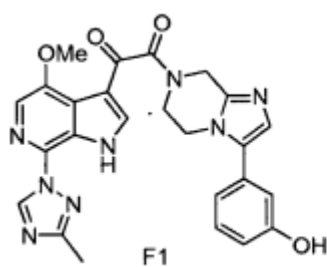
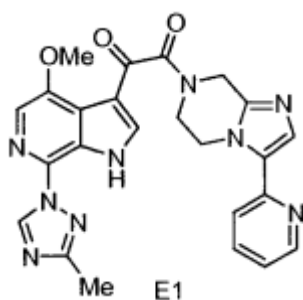


puede ser útil este esquema de reacción:



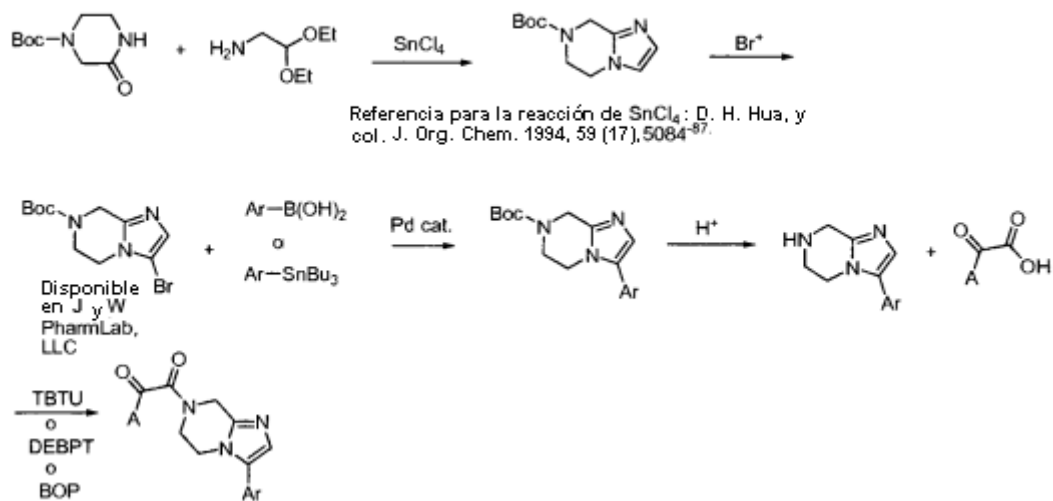
Disponible en J
y W PharmLab,
LLC

En otra realización, para preparar los siguientes compuestos

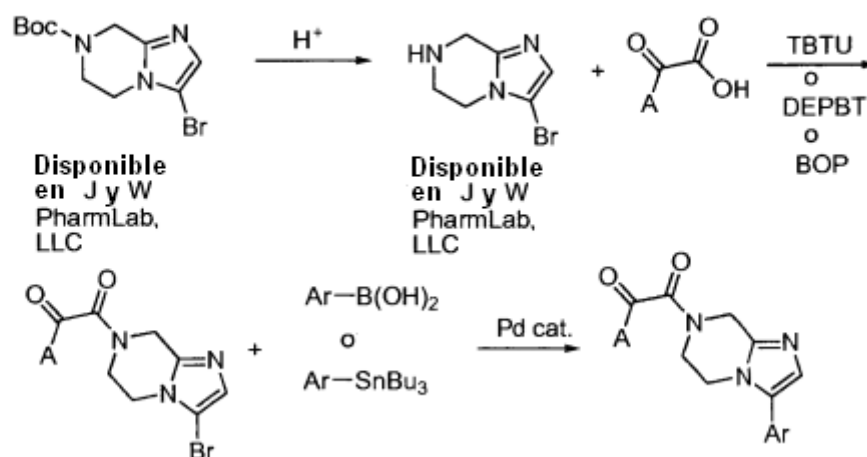


pueden ser útiles los siguientes esquemas de reacción:

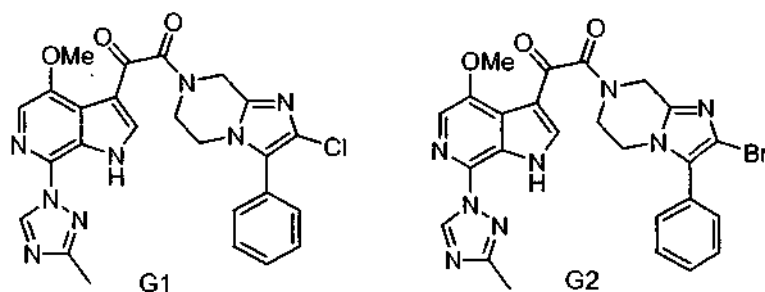
Ruta 1



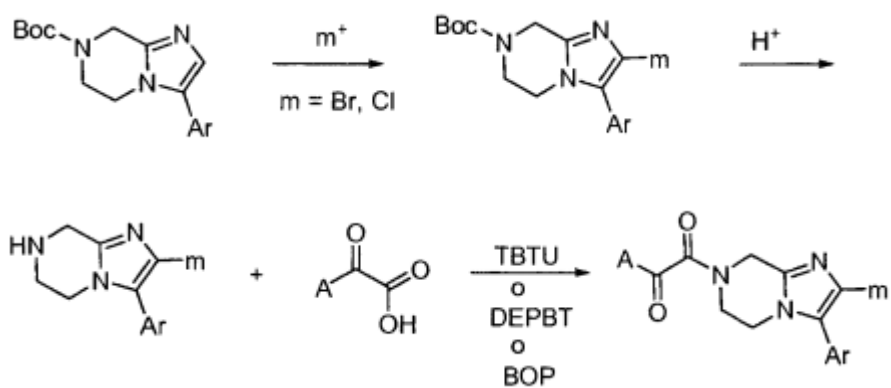
Ruta 2



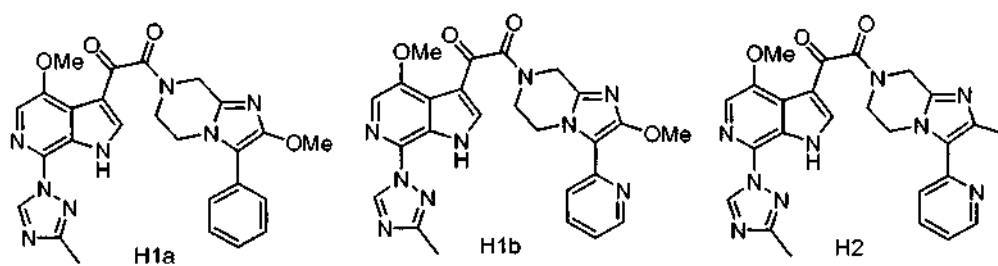
En otra realización, para la preparación de los siguientes compuestos:



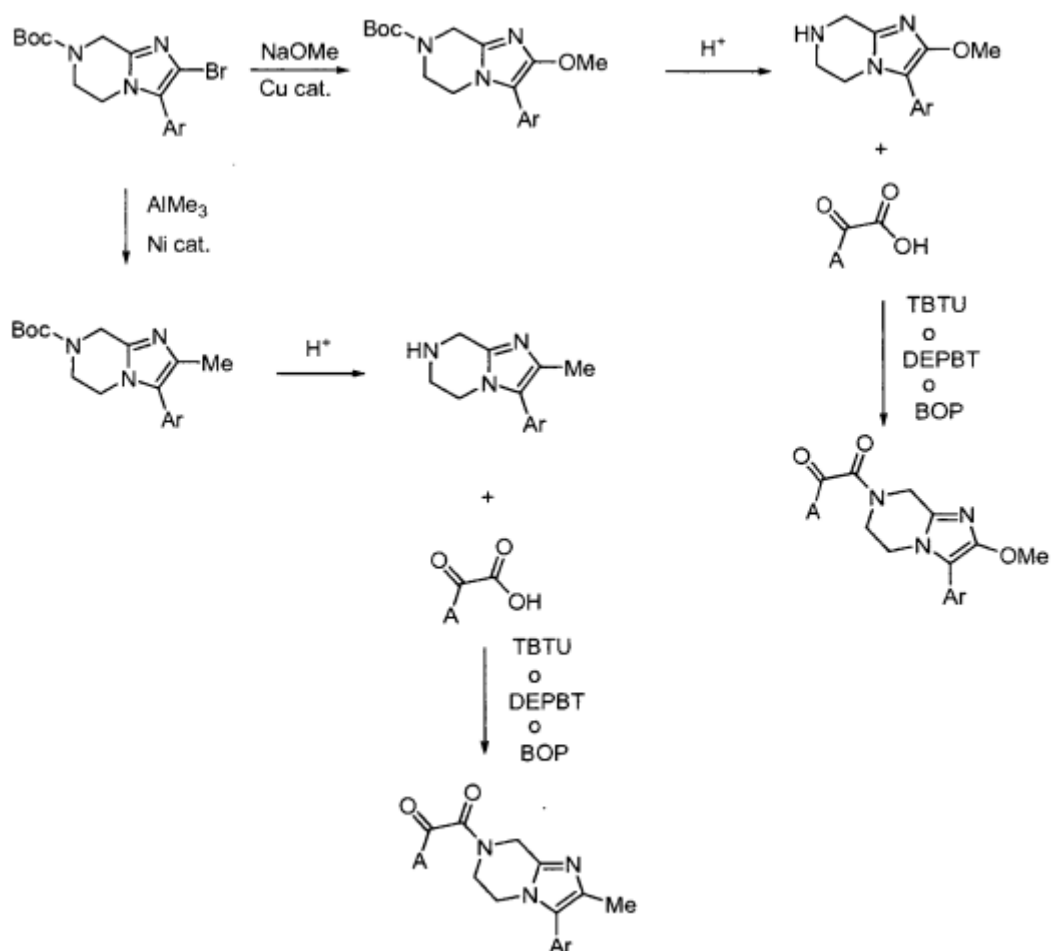
5 puede ser útil la siguiente reacción:



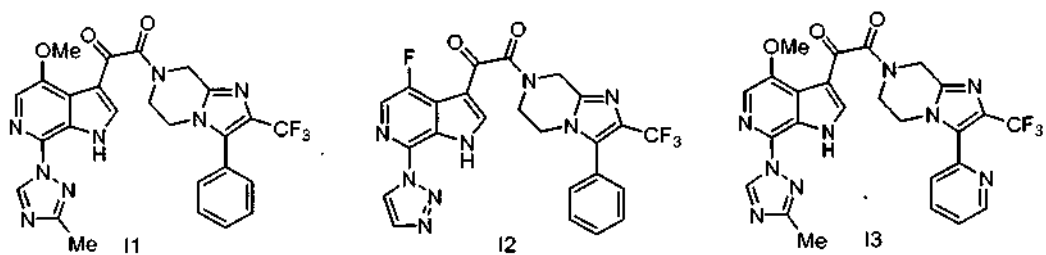
En otra realización, para la preparación de los siguientes compuestos:



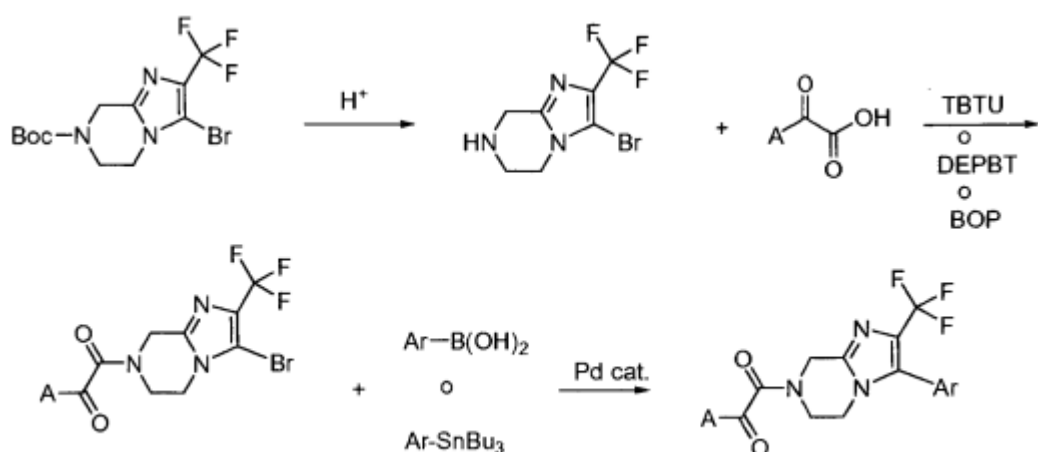
pueden ser útiles los siguientes esquemas de reacción:



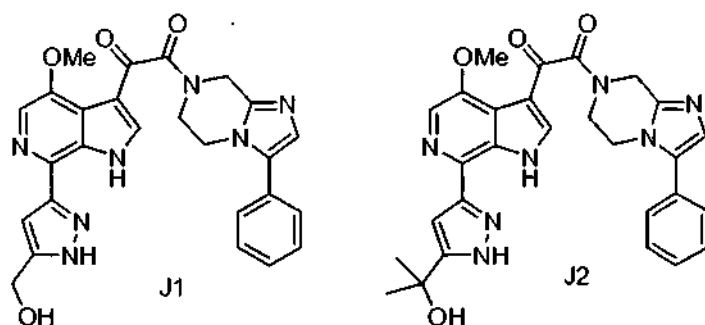
En otra realización, para la preparación de los siguientes compuestos



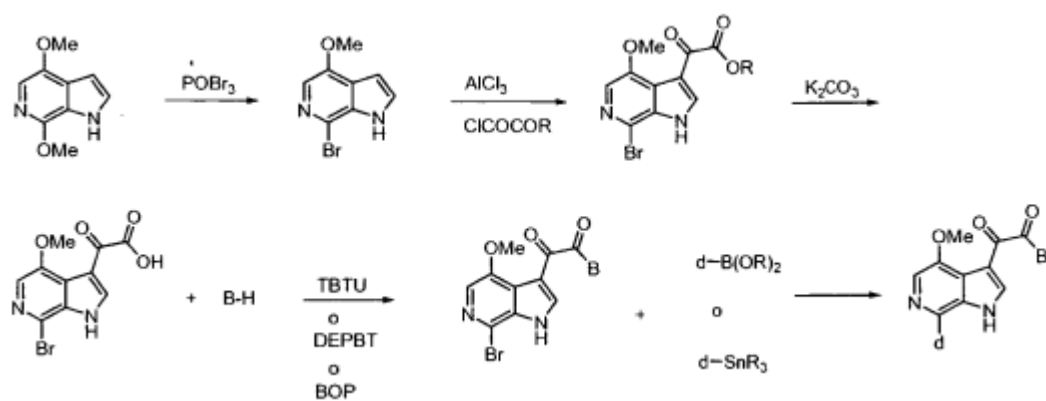
puede ser útil el siguiente esquema de reacción:



En otra realización, para la preparación de los siguientes compuestos:

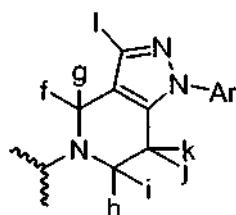


se puede usar el siguiente esquema de reacción:

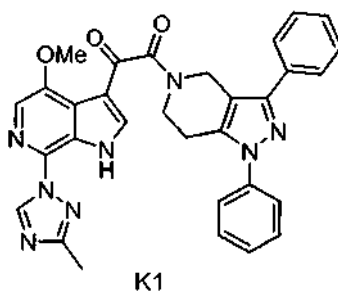


5

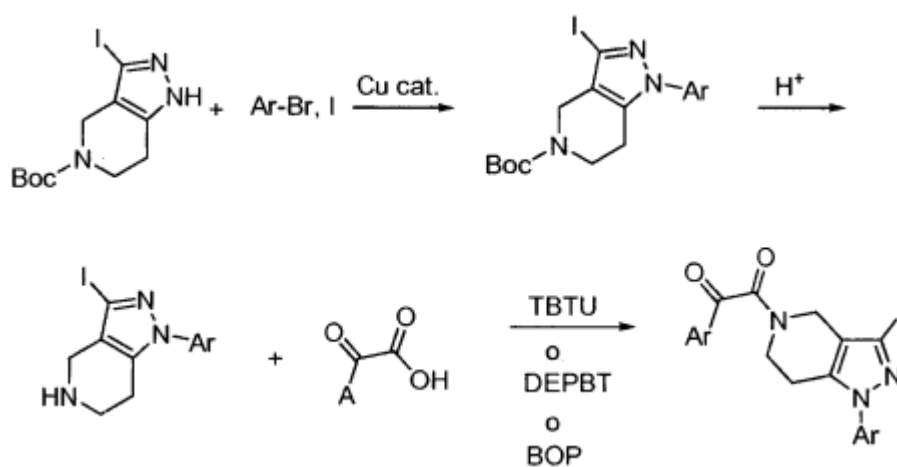
En otra realización,
Cuando B =



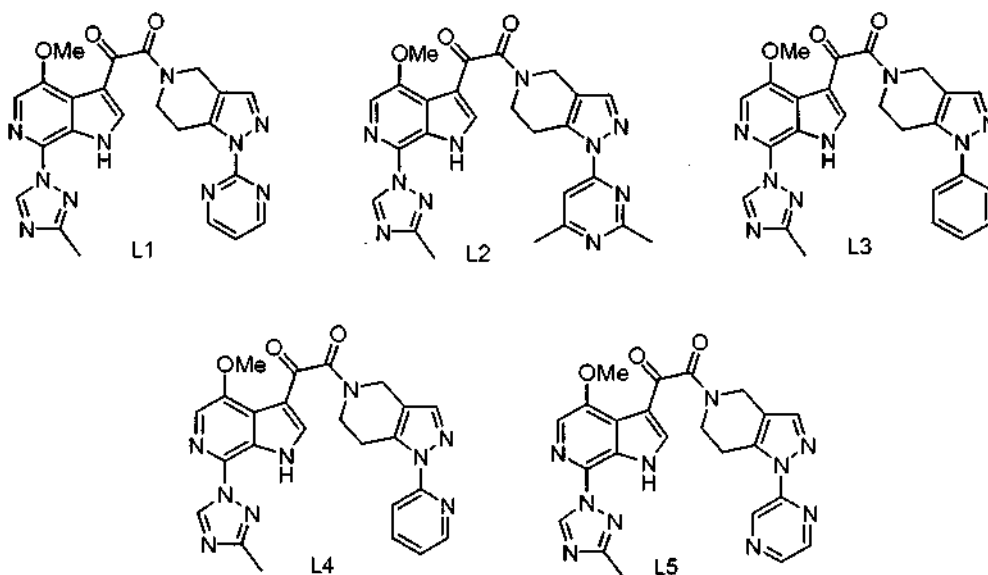
para el siguiente compuesto:



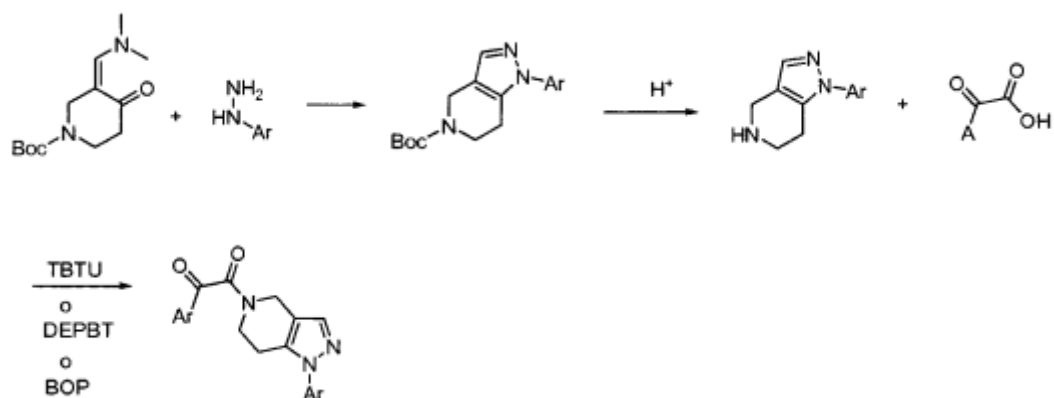
se puede usar el siguiente esquema de reacción:



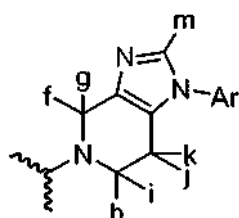
5 En otra realización, para la preparación de los siguientes compuestos:



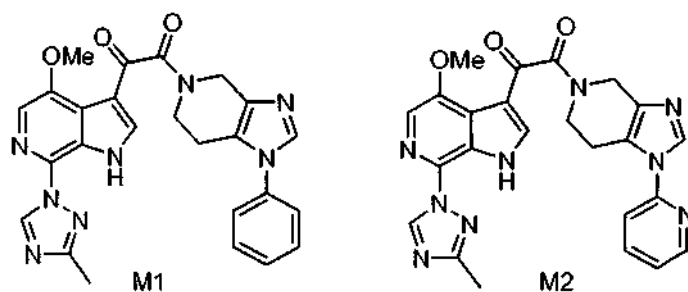
se puede usar la siguiente reacción:



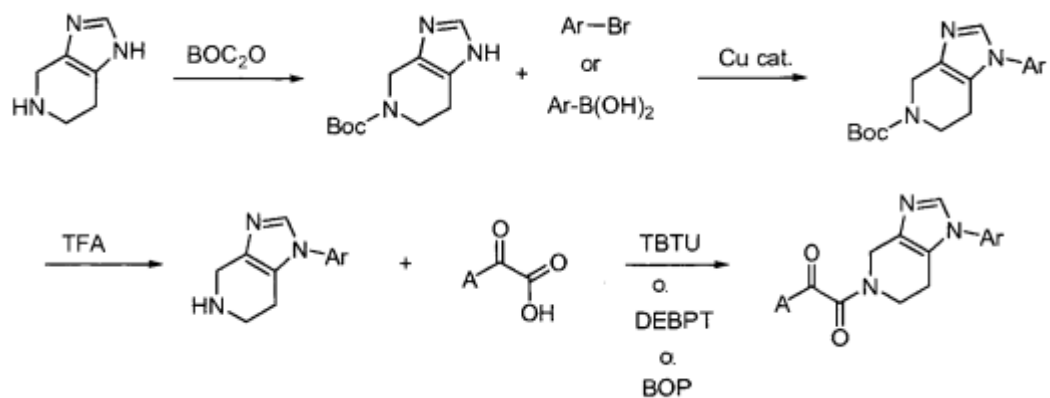
En otra realización,
Cuando B =



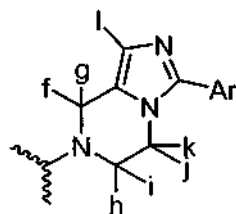
5 para la preparación de los siguientes compuestos:



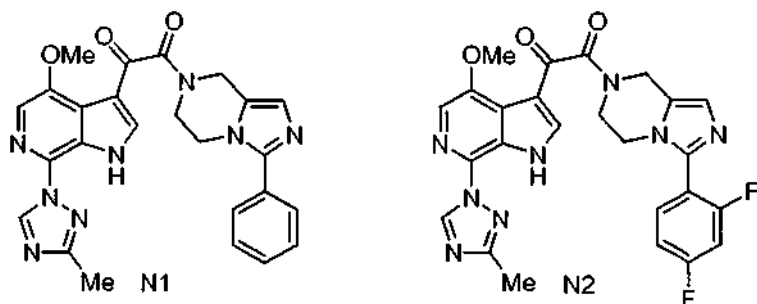
se puede usar el siguiente esquema de reacción:



10 En otra realización,
Cuando B =

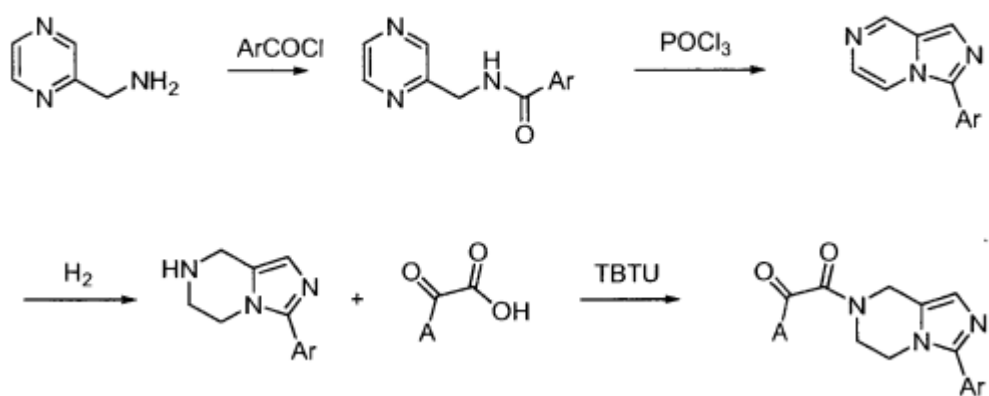


para la preparación de los siguientes compuestos:

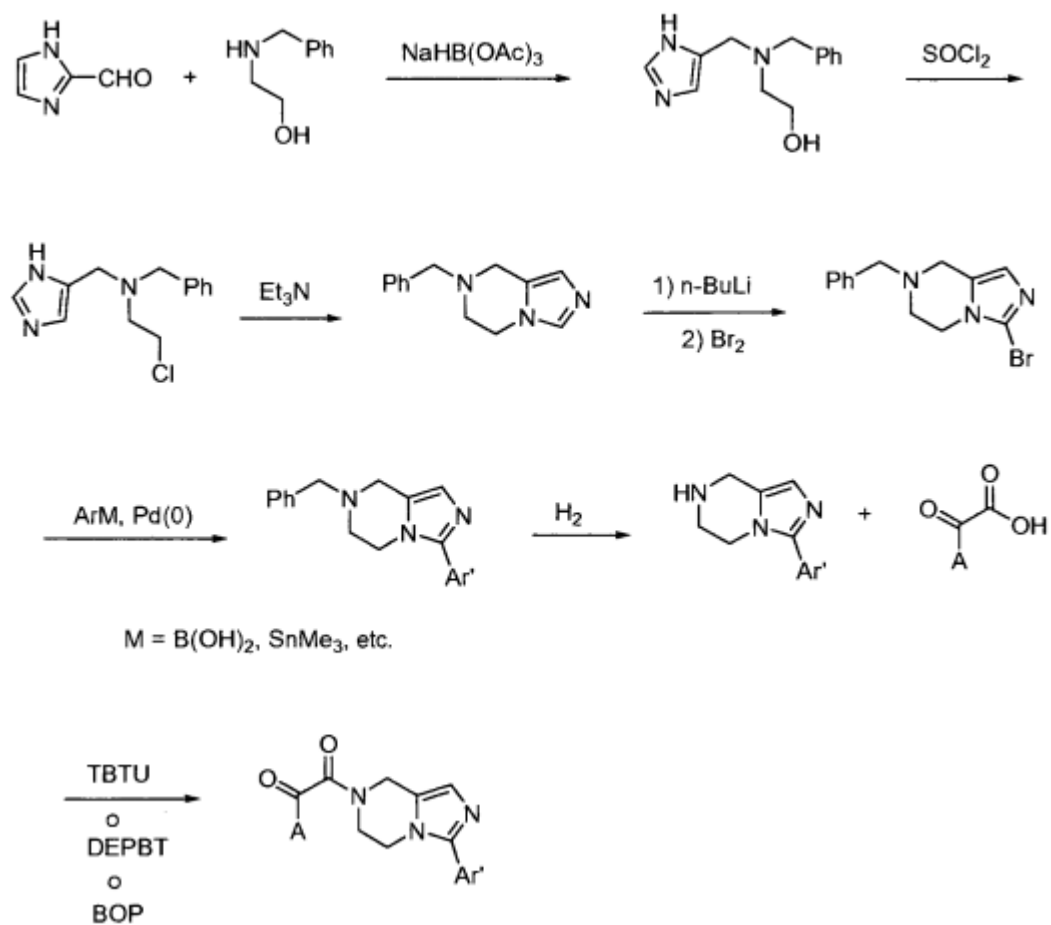


se pueden usar los siguientes esquemas de reacción:

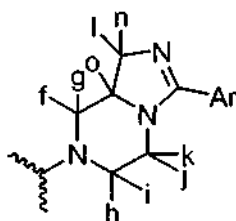
Ruta 1



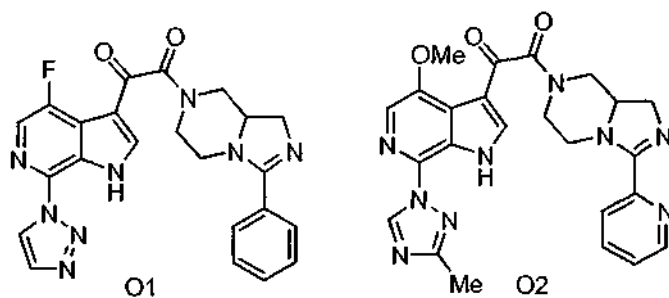
Ruta 2



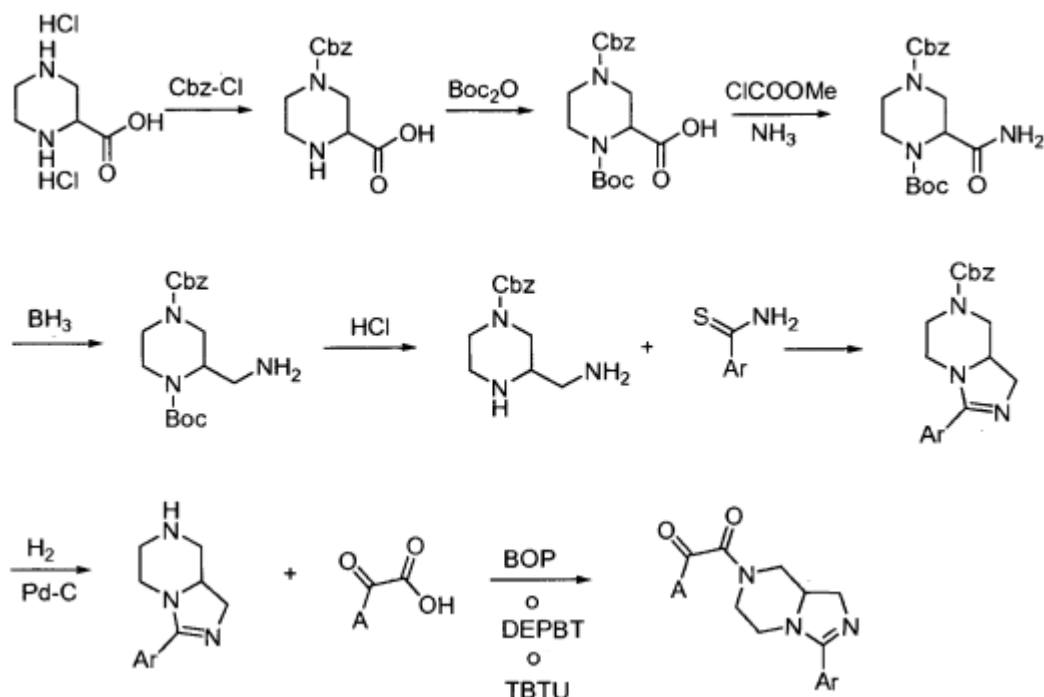
En otra realización,
Cuando B =



5 para la preparación de los siguientes compuestos:



se puede usar el siguiente esquema de reacción:



Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis habituales de los compuestos de Fórmula I tal como se ha descrito por lo general anteriormente. Estos ejemplos solamente son ilustrativos y no pretenden limitar la divulgación de ninguna manera. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto habitual en la materia.

Química

Procedimientos Habituales y Caracterización de Ejemplos seleccionados:

A menos que se indique de otro modo, los disolventes los reactivos se usaron directamente tal como se obtuvieron a partir de fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula de 0,040-0,063; suministro de EM Science). Los espectros de RMN ^1H se registraron en un Bruker DRX-500f a 500 MHz (o un Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz tal como se indica). Los desplazamientos químicos se indicaron en ppm en la escala δ con respecto a $\delta\text{TMS} = 0$. Las siguientes referencias internas se usaron para los protones residuales en los disolventes siguientes: CDCl_3 (δ_{H} 7,26), CD_3OD (δ_{H} 3,30), y DMSO-d_6 (δ_{H} 2,50). Los acrónimos convencionales se usaron para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), b (ancho), ap (aparente). La constante de acoplamiento (J) está en Hercios. Todos los datos de Cromatografía Líquida (LC) se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC-10AS de Shimadzu usando un detector de UV-Vis SPD-10AV con los datos de Espectrometría de Masas (MS) determinados usando una Plataforma MICROMASS[®] para LC en modo de electronebulización.

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

Procedimiento 1:

% de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 3 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)

Caudal = 4 ml/Min

Disolvente A = ACN al 5 % - H_2O al 95 % - Acetato de Amonio 10 mM

Disolvente B = ACN al 95 % - H_2O al 5 % - Acetato de Amonio 10 mM

Columna: PHENOMENEX[®] Luna de 4,6 x 50 mm S 10

Procedimiento 2:

% de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 3 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)

Caudal = 4 ml/Min

Disolvente A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %
 Columna: PHENOMENEX® Luna 10u C18 de 3,0 X 50 mm

Procedimiento 3:

- 5 % de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 3 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)
 Caudal = 4 ml/Min
 Disolvente A = H₂O al 90 % - ACN al 10 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = H₂O al 10 % - ACN al 90 % - TFA al 0,1 %
 10 Columna: SunFire C18 5u de 4,6 x 50 mm

Procedimiento 4:

- % de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 2 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)
 Caudal = 4 ml/Min
 15 Disolvente A = H₂O al 90 % - ACN al 10 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = H₂O al 10 % - ACN al 90 % - TFA al 0,1 %
 Columna: PHENOMENEX® Luna de 4,6 x 50 mm S10

Procedimiento 5:

- % de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 2 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)
 Longitud de onda = 220
 Caudal = 4 ml/min
 Disolvente A = H₂O al 90 % - MeOH al 10 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = H₂O al 10 % - MeOH al 90 % - TFA al 0,1 %
 25 Columna: PHENOMENEX® LUNA de 4,6 x 30 mm S10

Procedimiento 6:

- % de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 2 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)
 Longitud de onda = 220
 Caudal = 4 ml/min
 Disolvente A = ACN al 5 % - H₂O al 95 % - Acetato de Amonio 10 mm
 Disolvente B = ACN al 95 % - H₂O al 5 % - Acetato de Amonio 10 mm
 30 Columna: PHENOMENEX® LUNA de 4,6 x 30 mm S 10

Procedimiento 7:

- % de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 2 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)
 Caudal = 5 ml/Min
 Disolvente A = ACN al 5 % - H₂O al 95 % - Acetato de Amonio 10 mm
 Disolvente B = ACN al 95 % - H₂O al 5 % - Acetato de Amonio 10 mm
 40 Columna: PHENOMENEX® 5u C18 de 4,6 x 30 mm S10

Procedimiento 8:

- % de B al Inicio = 0, % de B al Final = gradiente a 100 durante 3 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)
 Caudal = 4 ml/Min
 45 Disolvente A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %
 Columna: PHENOMENEX® Luna de 4,6 X 50 mm S10

Procedimiento 9:

- % de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 2 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)
 Caudal = 4 ml/Min
 Disolvente A = H₂O al 90 % - MeOH al 10 % - TFA al 0,1 %
 Disolvente B = H₂O al 10 % - MeOH al 90 % - TFA al 0,1 %
 50 Columna: PHENOMENEX® LUNA de 4,6 x 50 mm S10

Procedimiento 10:

% de B al Inicio = 0, % de B al Final = 100 sobre un gradiente de 2 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)

Longitud de onda = 220

5 Caudal = 4 ml/min

Disolvente A = H₂O al 5 % - MeOH al 95 % - TFA al 0,1 %

Disolvente B = H₂O al 95 % - MeOH al 5 % - TFA al 0,1 %

Columna: PHENOMENEX[®] LUNA de 3,0 x 50 mm S10

Procedimiento 11:

10 % de B al Inicio = 0, % de B al Final = 30 sobre un gradiente de 2 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)

Longitud de onda = 220

Caudal = 4 ml/min

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

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

Columna: PHENOMENEX[®] LUNA de 4,6 x 30 mm S10

Procedimiento 12:

% de B al Inicio = 0, % de B al Final = 50 sobre un gradiente de 2 minutos (recogido durante 1 minuto después de la ejecución)

20 Longitud de onda = 220

Caudal = 4 ml/min

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

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

Columna: PHENOMENEX[®] LUNA de 4,6 x 30 mm S10

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

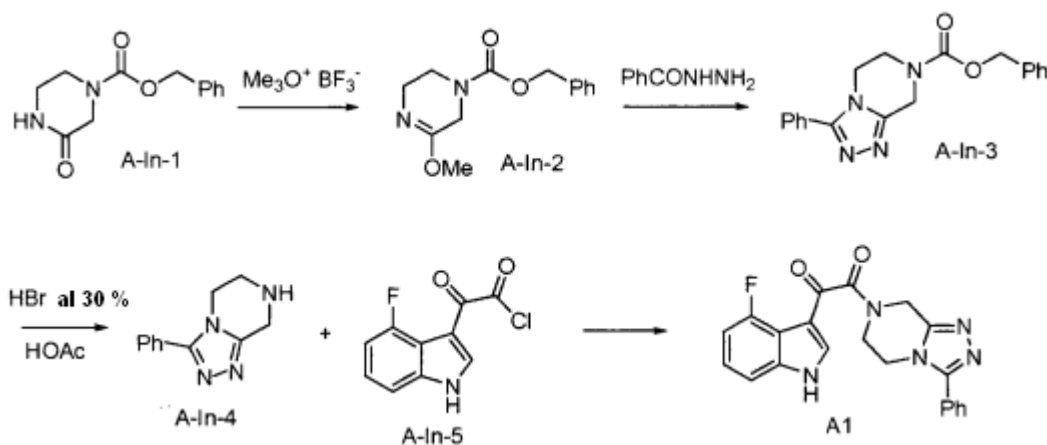
Procedimiento de HPLC Preparativa (es decir, purificación del compuesto)

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 %)

30 Disolvente A: MeOH al 10 % / H₂O al 90 % / Ácido Trifluoroacético al 0,1 %
 Disolvente B: H₂O al 10 % / MeOH al 90 % / Ácido Trifluoroacético al 0,1 %
 Columna: columna YMC C18 S5 20x100 mm
 Longitud de onda de Detector: 220 nm

Ejemplo A

35 Preparación del Compuesto A de Fórmula 1



Procedimiento para la Preparación del Compuesto A-In-2:

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento que se describe en Bryant, H.J. y col., en el documento WO 01/44250.

- 5 A una suspensión agitada y fría (refrigeración con baño de hielo) de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo (A-In-1) (1,00 g) y K_2CO_3 (11,8 g) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió, en atmósfera de N_2 , tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,20 g, de Aldrich) en una porción. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 19 h. Esta mezcla se vertió en agua (40 ml) en refrigeración con hielo y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases combinadas de CH_2Cl_2 se lavaron con agua (20 ml), a continuación con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite residual en bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título A-In-2 en forma de un aceite incoloro.

Procedimiento para la Preparación del Compuesto A-In-3 a partir de A1-In-2:

- 15 Una mezcla de A-In-2 (248 mg) e hidrazida de ácido benzoico (136 mg) en tolueno (25 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark durante 24 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2), seguido de cristalización en Et_2O para dar el compuesto del título A-In-3 en forma de cristales de color blanco.

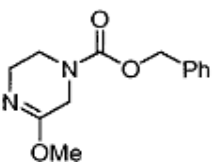
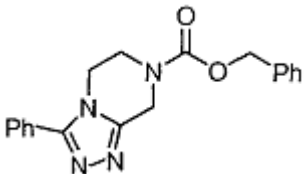
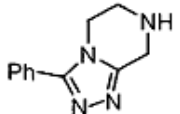
Procedimiento para la Preparación del Compuesto A-In-4 a partir de A-In-3:

- 20 Una mezcla de A1-In-3 en HBr al 30 % en HOAc (1,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La concentración al vacío proporcionó una solución acuosa que se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un 10 % de c- NH_4OH al 10 %/MeOH en CH_2Cl_2) para dar A-In-4 en forma de un sólido de color blanco.

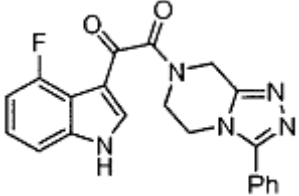
Procedimiento para la Preparación del Compuesto A1 a partir de A-In-4:

- 25 A una solución agitada de A-In-4 (30 mg) and A-In-5 (40 mg) en CH_2Cl_2 (2 ml) en atmósfera de N_2 se inyectó diisopropiletilamina (31 μ l) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de la retirada de disolventes al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/ CH_2Cl_2), seguido de trituración a partir de Et_2O para proporcionar el compuesto del título A1 en forma de un polvo cristalino de color blanquecino. Caracterización de A-In y A (Tabla A):

TABLA A

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
A-In-2		249	249. RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz): δ ppm 3,46-3,49 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,74 (3H, s a), 3,99 (2H, s a), 5,15 (2H, s), 7,33-7,38 (5H, m).
A-In-3		335	335. RMN ¹ H (CDCl ₂): δ ppm 3,87 (2H, s a), 4,08 (2H, s a), 4,95 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,35 (5H, s), 7,46 (3H, s a), 7,63 (2H, a), RMN ¹³ C (CDCl ₃): δ ppm 41,0, 41,7, 44,0, 68,2, 126,5, 128,2, 128,6, 128,8, 129,2, 130,3, 135,9, 148,3, 153,4, 155,0.
A-in-4		201	201. RMN ¹ H (CDCl ₃): δ ppm 2,37 (1H, s a), 3,17 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,20 (2H, s), 7,38-7,48 (3H, m), 7,63 (2H, dd, J = 6,6, 2,9 Hz).

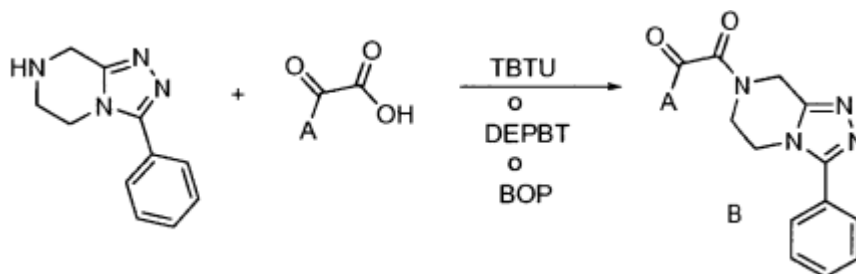
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
A1		390	390. RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,81 (1,5H, t, J = 5 Hz), 4,05-4,09 (0,5H, m), 4,12 (1,5H, t, J = 5 Hz), 4,32 (0,5 H, t, J = 5 Hz), 4,84 (0,5 H, s), 5,03 (1,5H, s), 7,03 (1H, m), 7,24-7,34 (1H, m), 7,37, 7,40 (1H, 2s, 3:1), 7,49-7,60 (3H, m), 7,68-7,76 (2H, m), 8,29 (0,25H, d, J = 3 Hz), 8,43 (0,75H, d, J = 2 Hz), 12,68 (1H, s a).

Ejemplo B

Preparación de Compuestos B de Fórmula 1

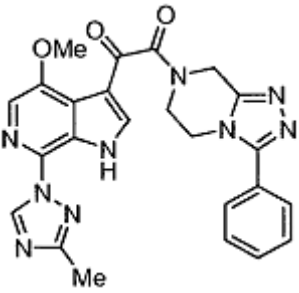
5



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto B a partir de 3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazina:

- 10 2-Ceto ácido (1 equiv.), 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazina (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o
- 15 recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o sistema de HPLC preparativa automatizada de Shimadzu. Caracterización de B-In y B (Tabla B):

TABLA B

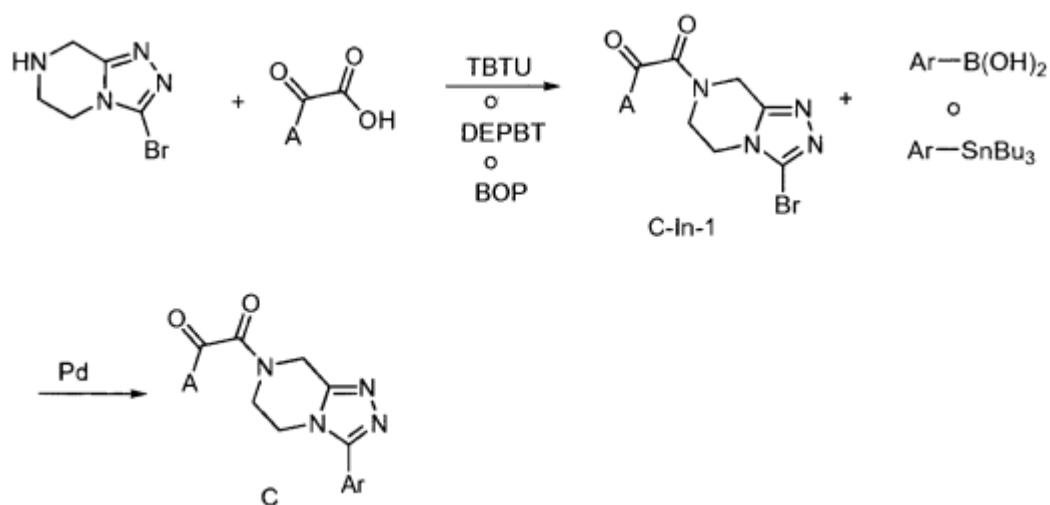
Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
B1		484	484, R _f = 1,36 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,30 - 8,32 (m, 1 H), 7,75 (s, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,51 - 7,56 (m, 3H), 5,02 - 5,20 (m, 2H), 3,93 - 4,32 (m, 7H), 2,53 (s, 3H).

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
B2		470	470, Rf = 1.40 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,29 - 8,40 (m, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,71 - 7,81 (m, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 3H), 4,87 - 5,10 (m, 2H), 3,85 - 4,33 (m, 7H).
B3		458	458, Rf = 1,53 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 13,10 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,41 - 8,62 (m, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,07-8,15 (m, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 2H), 7,49 - 7,58 (m, 3H), 4,91 - 5,09 (m, 2H), 4,13 - 4,34 (m, 2H), 3,85 - 4,12 (m, 2H).
B4		514	514, Rf = 1,41 min (Procedimiento 1). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 9,25 (s, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 2H), 7,53 - 7,60 (m, 3H), 5,02 - 5,24 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,93 - 4,37 (m, 7H), 3,52 (s, 3H).

Ejemplo C

Preparación de Compuestos C de Fórmula 1



5

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto C-In-1 a partir de 3-Bromo-5,6,7,8-tetrahydro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazina:

2-Ceto ácido (1 equiv.), 3-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazina (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a

10

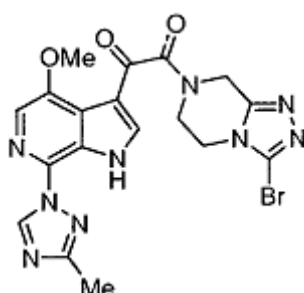
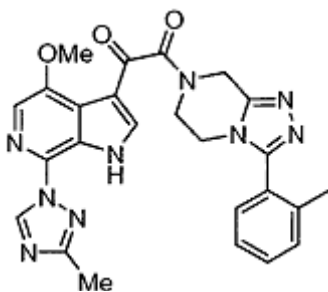
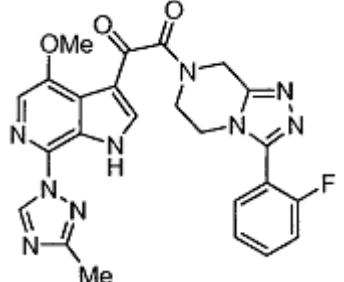
presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na_2CO_3 al 5 - 10 % o NaHCO_3 al 5 % o solución acuosa de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar C-In-1.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto C a partir de C-In-1:

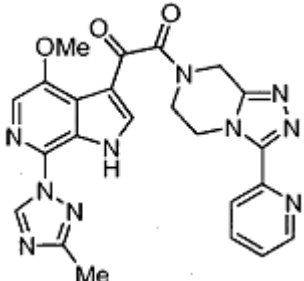
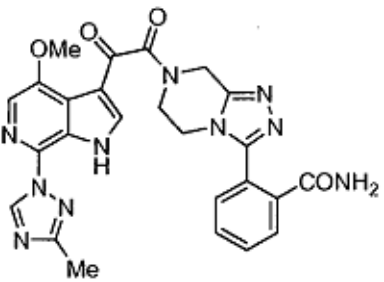
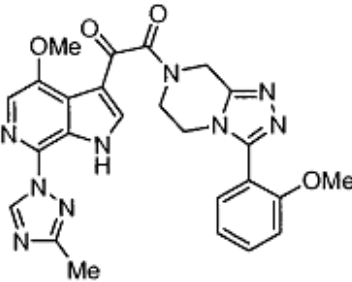
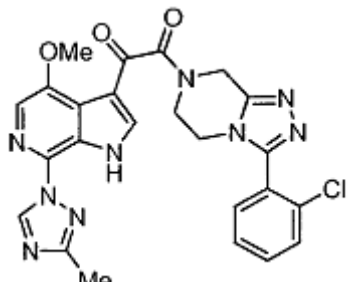
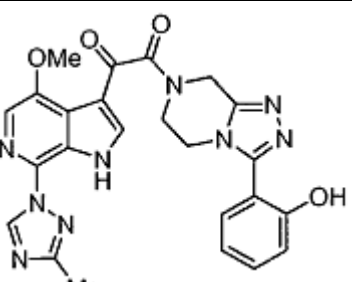
C-In-1 (1 equiv.), agente borónico o de estannano (1-10 equiv.) y catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)) (0,05-1 equiv.) con o sin base (por ejemplo, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Na_3PO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuONa}$) se combinaron en DMF o dioxano, con o sin agua. La reacción se calentó de 100 °C a 200 °C en un tubo cerrado herméticamente o se realizó en el sintetizador de microondas de 20 minutos a 72 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. La filtración se concentró y se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar el Compuesto C.

Caracterización de C-In y C (Tabla C):

TABLA C

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
C-In-1		486	486, Rf = 1,35 min (Procedimiento 9).
C1		498	498, Rf = 1,45 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 9,12 - 9,18 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 4H), 5,01 - 5,25 (m, 2H), 3,98 - 4,23 (m, 4H), 3,92 - 3,95 (m, 3H), 2,50 - 2,58 (m, 3H), 2,25 - 2,32 (m, 3H).
C2		502	502, Rf = 1,40 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,31 - 8,39 (m, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), 7,23 - 7,62 (m, 4H), 5,00 - 5,26 (m, 2H), 3,98 - 4,23 (m, 4H), 3,84 - 3,98 (m, 3H), 2,54 (s, 3H).

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
C3		485	485, Rf = 1,12 min (Procedimiento 6).
C4		527	527, Rf = 1,70 min (Procedimiento 8).
C5		514	514, Rf = 1,44 min (Procedimiento 1).
C6		518	518, Rf = 1,52 min (Procedimiento 1).
C7		498 (M-H)	498 (M-H) ⁺ , Rf = 1,36 min (Procedimiento 1).

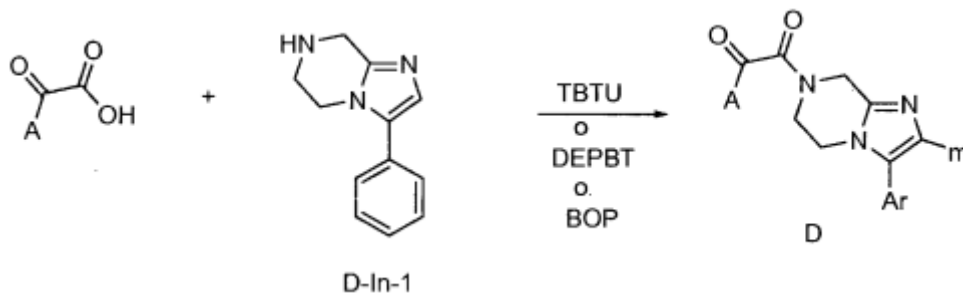
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
C8		498	498.

Ejemplo D

Preparación de Compuestos D de Fórmula 1

5



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto D a partir de D-In-1:

- 2-Ceto ácido (1 equiv.), D-In-1 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu.
- Caracterización de D (Tabla D):

TABLA D

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
D1		483	483, R _f = 1,32 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 11,07 - 11,13 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,22 - 8,27 (m, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 5H), 7,10-7,17 (m, 1H), 4,93 - 5,10 (m, 2H), 3,94 - 4,15 (m, 4H), 3,85 - 3,91 (m, 3H), 2,55 (s, 3H).

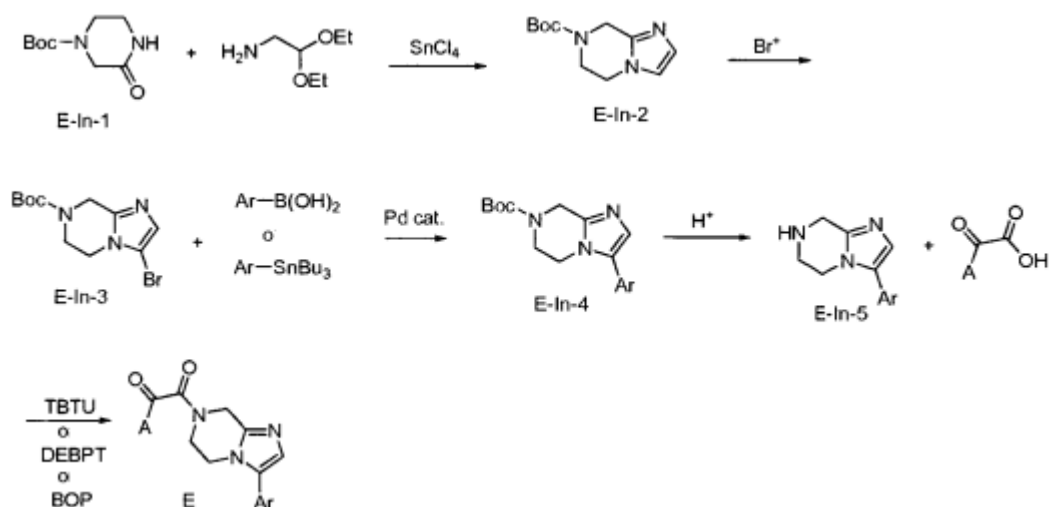
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
D2		469	469, R _f = 1,31 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,31 - 8,39 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 5H), 7,03 - 7,08 (m, 1H), 4,87 - 5,05 (m, 2H), 3,89 - 4,20 (m, 7H).
D3		480	480, R _f = 1,00 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 9,27 - 9,32 (m, 1H), 9,15 - 9,21 (m, 2H), 8,43 - 8,49 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 6H), 5,19 - 5,32 (m, 2H), 4,06 - 4,34 (m, 7H).

Ejemplo E

Preparación de Compuestos E de Fórmula 1

5



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto E-In-2 a partir de E-In-1:

Un matraz de fondo redondo se cargó con E-In-1 (1 equiv.), CH₂Cl₂, mesitileno y cloruro de Estaño (IV) (0,3 equiv.). La mezcla se llevó a reflujo y a continuación se añadió lentamente aminoacetaldehído dietil acetal (2 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 2 - 3 d. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de carbón vegetal activado y el filtrado se evaporó proporcionando un sólido que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar E-In-2.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto E-In-3 a partir de E-In-2:

Un matraz de fondo redondo se cargó con E-In-2 (1 equiv.), CCl₄ y N-bromosuccinimida (1 equiv.). La solución se calentó a reflujo durante 30 minutos y a continuación se permitió que enfriara. La solución de CCl₄ retiró por decantación un sólido de color marrón y se evaporó. El residuo se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar E-In-3.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto E-In-4 a partir de E-In-3:

- 5 E-In-3 (1 equiv.), agente borónico o de estannano (1-10 equiv.) y catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)) (0,05-1 equiv.) con o sin base (por ejemplo, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaCO_3 , Na_3PO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuONa}$) se combinaron en DMF o dioxano, con o sin agua. La reacción se calentó de 100 °C a 200 °C en un tubo cerrado herméticamente o se realizó en el sintetizador de microondas de 20 minutos a 72 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. La filtración se concentró y se purificó por HPLC o recristalización para proporcionar el Compuesto E-In-4.

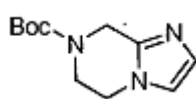
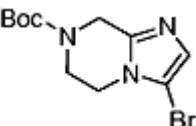
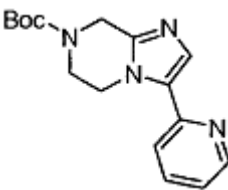
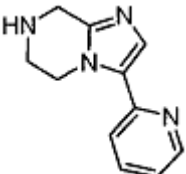
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto E-In-5 a partir de E-In-4:

- 10 E-In-4 se añadió en una solución de TFA en diclorometano (de un 1 % a un 100 %) o HCl en éter (2 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos a 18 horas. La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar E-In-5.

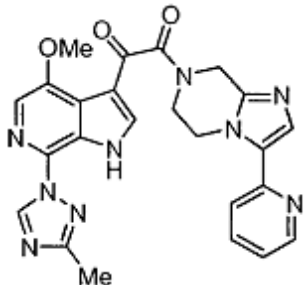
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto E a partir de E-In-5:

- 15 2-Ceto ácido (1 equiv.), E-In-5 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na_2CO_3 al 5 - 10 % o NaHCO_3 al 5 % o solución acuosa de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se convino y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu.
- 20 Caracterización de E-In y E (Tabla E):

TABLA E

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
E-In-2		224	224. RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,46 (s, 9H), 3,82 - 3,84 (m, 2H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,04 (s, 1H).
E-In-3		302	302. RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,46 (s, 9H), 3,85 (s, 4H), 4,65 (s, 2H), 6,99 (s, 1H).
E-In-4		301	301. RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ 1,47 (s, 9H), 3,82 - 3,84 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,51 - 4,53 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,78 (s, 2H), 7,11 - 7,13 (dd, 1H, J = 7, 5 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,51 - 7,53 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,64 - 7,68 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 8,53 - 8,54 (d, 1H, J = 5 Hz).
E-In-5		201	201.

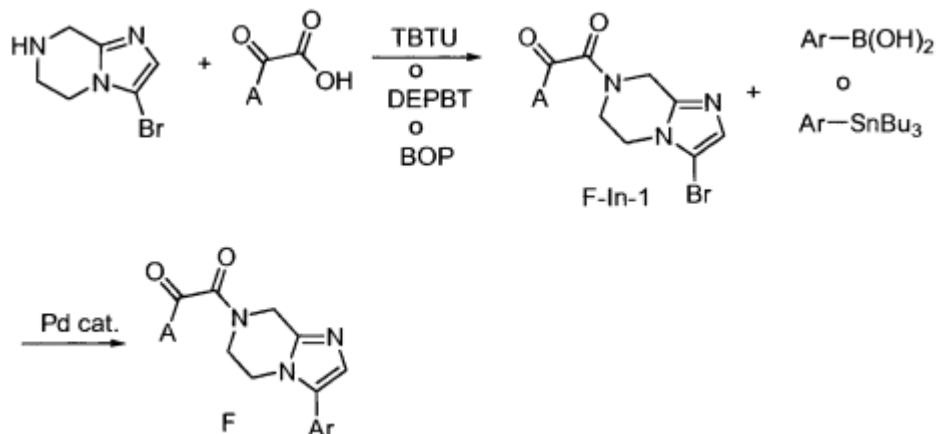
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
E1		484	484. RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 2,52 (s, 3H), 3,85 y 3,93 (s, 3H), 3,97 - 3,99 y 4,16 - 4,18 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,51 - 4,53 y 4,67 - 4,69 (t, 2H, J = 5 Hz), 5,10 y 4,93 (s, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,86 - 7,95 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,40 - 8,41 y 8,32 - 8,33 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,61 - 8,61 y 8,68 - 8,69 (d, 1H, J = 3 Hz), 9,25 (s, 1H), 12,51 y 12,46 (s, 1H).

Ejemplo F

Preparación de Compuestos F de Fórmula 1

5



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto F-In-1 a partir de 3-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina:

10 2-Ceto ácido (1 equiv.), 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o

15 recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu.

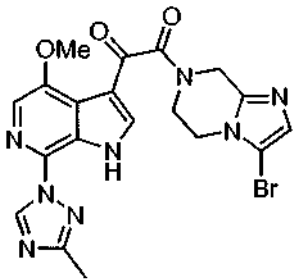
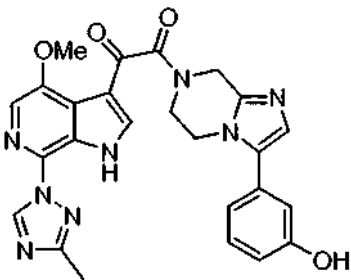
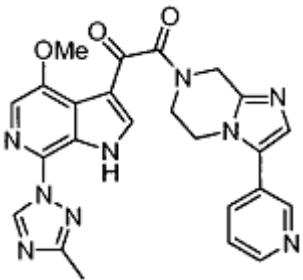
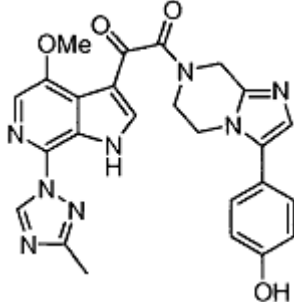
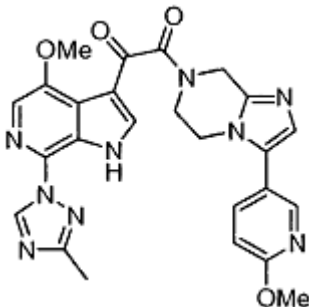
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto F a partir de F-In-1:

F-In-1 (1 equiv.), agente borónico o de estannano (1-10 equiv.) y catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)) (0,05-1 equiv.) con o sin base (por ejemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaCO₃, Na₃PO₄, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, Et₃N, iPr₂NEt, t-BuOK, t-BuONa) se combinaron en DMF o dioxano, con o sin agua. La reacción se calentó de 100 °C a 200 °C en un tubo cerrado herméticamente o se realizó en el sintetizador de microondas de 20 minutos a 72 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. La filtración se concentró y se purificó por HPLC o recristalización para proporcionar el Compuesto F.

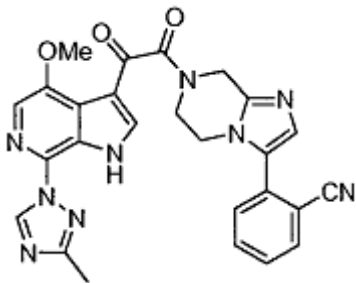
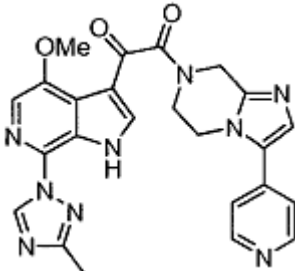
20 Caracterización de F-In and F (Tabla F):

25

TABLA F

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
F-In-1		485	485, Rf = 1,26 min (Procedimiento 9).
F1		499	499, Rf = 1,32 min (Procedimiento 9).
F2		484	484, Rf = 1,11 min (Procedimiento 9).
F3		499	499, Rf = 1,27 min (Procedimiento 9).
F4		514	514 Rf = 1,48 min (Procedimiento 1).

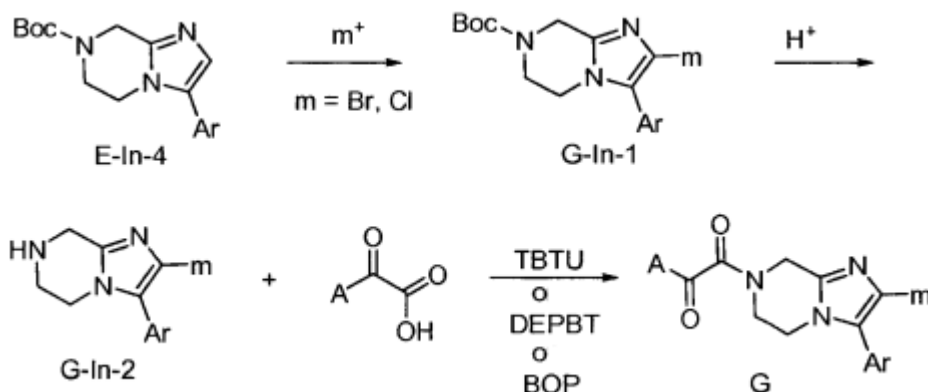
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
F5		508	508, Rf = 1,52 min (Procedimiento 1).
F6		484	484, Rf = 1,33 min (Procedimiento 8).

Ejemplo G

Preparación de Compuestos G de Fórmula 1

5



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto G-In-1 a partir de E-In-4:

Un matraz de fondo redondo se cargó con acetonitrilo, 2-propanol, E-In-4 (1 equiv.) y N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida (1,05 equiv.). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 0,25 h. La reacción se diluyó con éter, se lavó con agua y a continuación con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó proporcionando un polvo de color blanco cremoso que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto G-In-2 a partir de G-In-1:

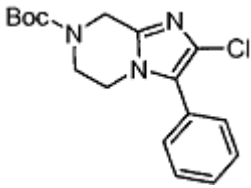
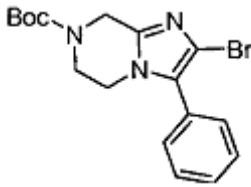
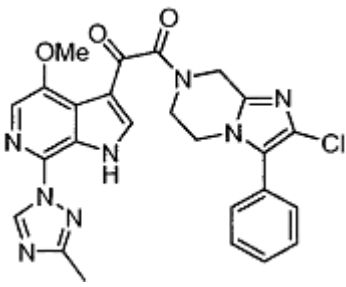
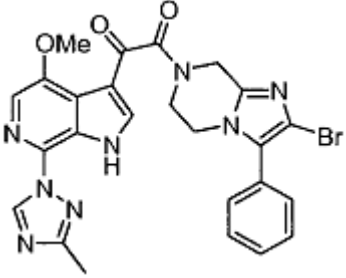
G-In-1 se añadió en una solución de TFA en diclorometano (de un 1 % a un 100 %) o HCl en éter (2 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos a 18 horas. La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar G-In-2.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto G a partir de G-In-2:

2-Ceto ácido (1 equiv.), G-In-2 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas.

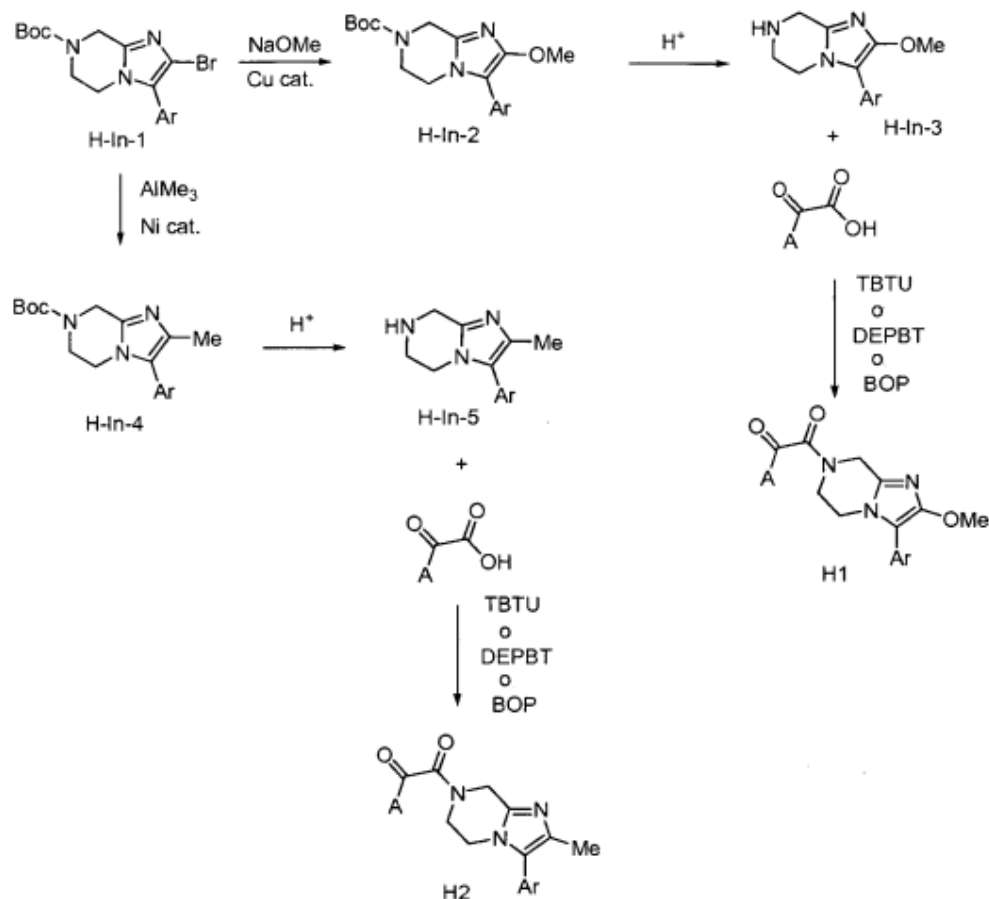
- 5 DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na_2CO_3 al 5 - 10 % o NaHCO_3 al 5 % o solución acuosa de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu.
- Caracterización de G-y and G (Tabla G):

TABLA G

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
G-In-1a		334	334. RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,49 (s, 9H), 3,78 - 3,80 (m, 2H), 3,86 - 3,88 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,38 - 7,40 (m, 3H), 7,44 - 7,47 (m, 2H).
G-In-1b		378	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 1,48 (s, 9H), 3,79 - 3,80 (m, 2H), 3,86 - 3,88 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 5H).
G1		517	517. RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 3,17 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,89-3,91 (c, 2H), 4,08 - 4,11 (c, 2H), 4,89 y 4,72 (s, 2H), 7,43 - 7,55 (m, 5H), 7,89 y 7,90 (s, 1H), 8,36 y 8,32 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).
G2		561	561. RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 2,52 (s, 3H), 3,83 y 3,94 (s, 3H), 3,50 - 3,90 y 4,05 - 4,09 (m, 2H), 4,90 y 4,72 (s, 2H), 7,42 - 7,55 (m, 5H), 7,89 y 7,90 (s, 1H), 8,36 y 8,32 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).

Ejemplo H

Preparación de Compuestos H de Fórmula 1



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto H-In-2 a partir de H-In-1:

- 5 Cobre o CuBr o CuCl o CuI se añadió en la mezcla de H-In-1 y metóxido sódico en solución de metanol (0,5 - 4 N) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 100 - 150 °C de 30 minutos a 18 horas. A continuación se añadió HCl 1 N para ajustar el valor del pH a 7. La solución se extrajo con EtOAc o Éter o diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre MgSO₄. La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar H-In-2.
- 10

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto H-In-4 a partir de H-In-1:

- 15 Cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)níquel (II)] se añadió en la mezcla de H-In-1 y trimetilaluminio 2 N en tolueno en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 100 - 150 °C de 30 minutos a 18 horas. A continuación se añadió HCl 1 N para ajustar el valor del pH a 7. La solución se extrajo con EtOAc o Éter o diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre MgSO₄. La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar H-In-4.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto H-In-3 o H-In-5 a partir de H-In-2 o H-In-4:

- 20 H-In-2 o H-In-4 se añadió en una solución de TFA en diclorometano (de un 1 % a un 100 %) o HCl en éter (2 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos a 18 horas. La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar H-In-3 o H-In-5.

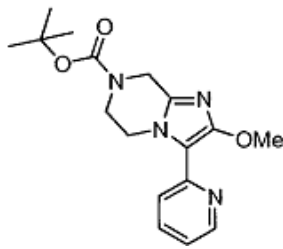
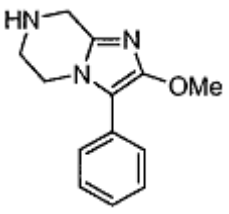
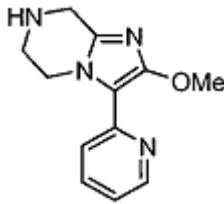
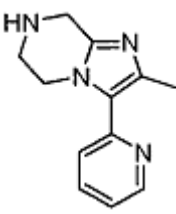
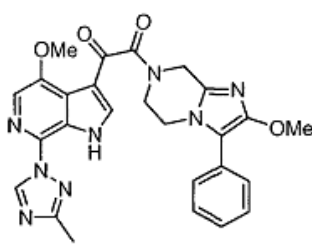
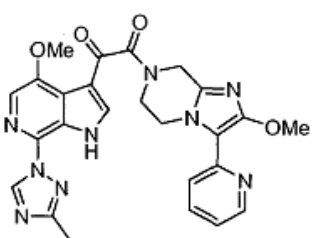
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto H a partir de H-In-3 o H-In-5:

- 25 2-Ceto ácido (1 equiv.), H-In-3 o H-In-5 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de

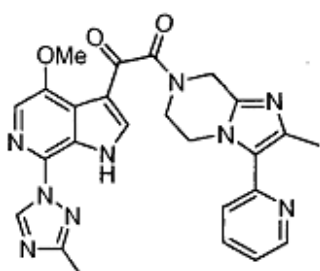
etilo y Na_2CO_3 al 5 - 10 % o NaHCO_3 al 5 % o solución acuosa de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recrystalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu.

5 Caracterización de H-In y H (Tabla H):

TABLA H

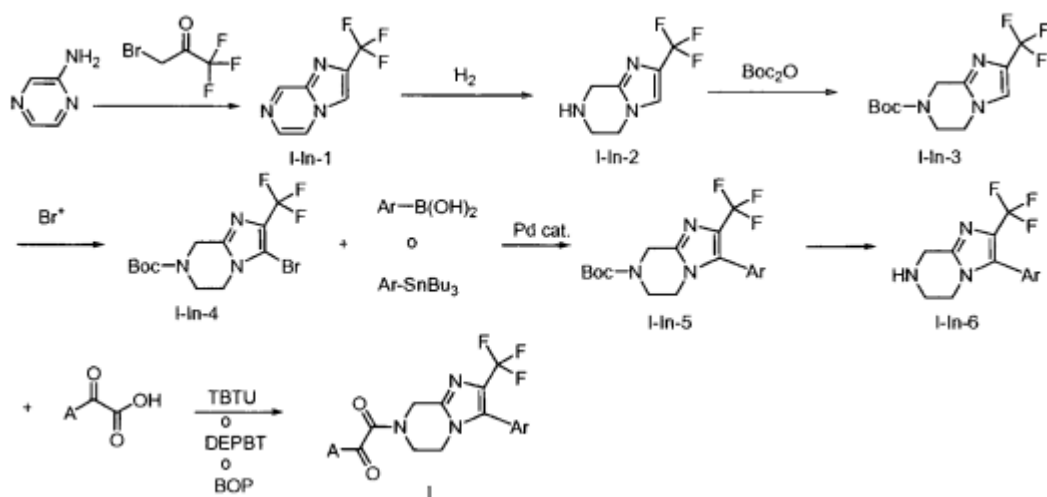
Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
H-In-2b		331	331, Rf = 2,16 min (Procedimiento 1).
H-In-3a		230	230.
H-In-3b		231	231, Rf = 1,38 min (Procedimiento 1).
H-In-5a		215	215, Rf = 0,48 min (Procedimiento 9).
H1a		HRMS: 513,1993	HRMS: 513,1992. RMN ¹ H (DMSO-d ₆): δ 2,50 (s, 3H), 3,81 y 3,78 (s, 3H), 3,86 y 3,92 (s, 3H), 3,87 - 3,89 y 4,08-4,10 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,97 - 3,99 y 4,14 - 4,16 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,86 y 4,67 (s, 2H), 7,42 - 7,55 (m, 5H), 7,89 y 7,90 (s, 1H), 8,36 y 8,32 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).
H1b		514	514, Rf = 1,68 min (Procedimiento 1).

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
H2		498	498, R _f = 1,71 min (Procedimiento 8).

Ejemplo I

Preparación de Compuestos I de Fórmula 1



5

Procedimiento para la Preparación del Compuesto I-In-1 a partir de Pirazin-2-amina:

3-Bromo-1,1,1-trifluoroacetona (1 equiv.) se añadió a una solución de pirazin-2-amina (1 equiv.) en dioxano y la mezcla se calentó a 40 - 110 °C durante 20h. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó dos veces con EtOAc. Este sólido se calentó en isopropanol a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido que contenía 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina, I-In-1. Este material se pudo purificar por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, o se usó como tal sin purificación adicional.

15

Procedimiento para la Preparación del Compuesto I-In-2 a partir de I-In-1:

El material en bruto que contenía 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazina, I-In-1 se disolvió en MeOH y se trató con Pd/C e hidrógeno a 101 kPa de presión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. la reacción se transfirió a un reactor con agitador Parr y se mantuvo a 345 kPa durante 20 h. la solución se filtró a través de CELITE® para retirar el catalizador y se concentró al vacío. El residuo que contenía 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, I-In-2, se pudo purificar por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, o se usó como tal sin purificación adicional.

20

Procedimiento para la Preparación del Compuesto I-In-3 a partir de I-In-2:

La solución de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (1 equiv.), Base de Hunig (1 - 20 equiv.) y BOC₂O (1 - 5 equiv.) se agitó en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 1 - 20 h. El volumen se redujo a la mitad al vacío y a continuación la solución se repartió entre acetato de etilo y HCl 0,5 N. La fase acuosa se extrajo dos veces

25

con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar I-In-3.

Procedimiento para la Preparación del Compuesto I-In-4 a partir de I-In-3:

- 5 I-In-3 (1 equiv.) en cloroformo se enfrió a 0 °C y se añadió bromo (1 equiv.) lentamente. La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y a continuación se colocó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió bromo (1 equiv.) y la agitación continuó durante 2 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó sobre gel de sílice (hexanos-EtOAc al 10 %/Hex) para proporcionar I-In-4.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto I-In-5 a partir de I-In-4:

- 10 I-In-4 (1 equiv.), agente borónico o de estannano (1-10 equiv.) y catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)) (0,05-1 equiv.) con o sin base (por ejemplo, CS₂CO₃, K₂CO₃, NaCO₃, Na₃PO₄, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, Et₃N, iPr₂NEt, t-BuOK, t-BuONa) se combinaron en DMF o dioxano, con o sin agua. La reacción se calentó de 100 °C a 200 °C en un tubo cerrado herméticamente o se realizó en el sintetizador de microondas de 20 minutos a 72 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. La filtración se concentró y se purificó por HPLC o recristalización para proporcionar I-In-5.

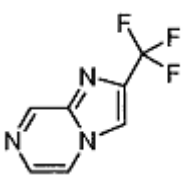
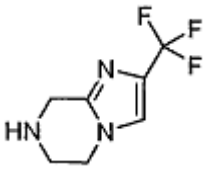
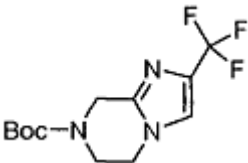
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto I-In-6 a partir de I-In-5:

I-In-5 se añadió en una solución de TFA en diclorometano (de un 1 % a un 100 %) o HCl en éter (2 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos a 18 horas. La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar I-In-6.

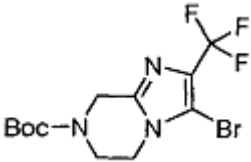
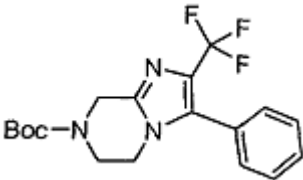
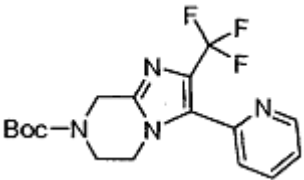
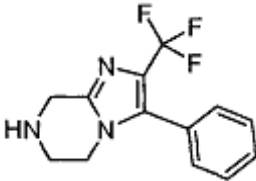
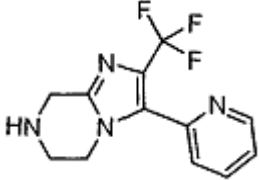
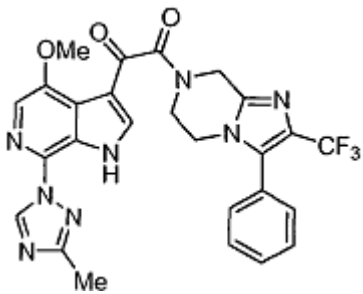
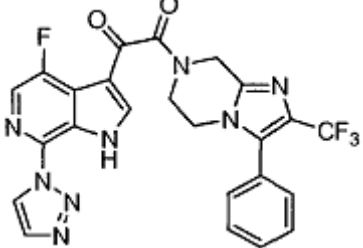
- 20 Procedimiento General para la Preparación del Compuesto I a partir de I-In-6:

- 25 2-Ceto ácido (1 equiv.), I-In-6 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar el Compuesto I. Caracterización de I-In and I (Tabla I):

TABLA I

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
1-In-1		188	188, R _f = 1,19 min (Procedimiento 2). RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 - 8,08 (m, 2H).
I-In-2		192	192, R _f = 0,24 min (Procedimiento 2).
I-In-3		292	292, R _f = 2,99 min. (Procedimiento 2). RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,20 (s, 1 H), 4,71 (s, 2H), 3,97-4,07 (m, 2H), 3,78 - 3,93 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
I-In-4		370	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 4,70 (s, 2H), 3,91 - 3,90 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).
I-In-5a		368	368, R _f = 2,35 min. (Procedimiento 2).
I-In-5b		369	369, R _f = 2, 10 min (Procedimiento 3).
I-In-6a		268	268, R _f = 1,67 min. (Procedimiento 2).
I-In-6b		269	269, R _f = 1,39 min (Procedimiento 3).
I1		551	551, R _f = 2,77 min (Procedimiento 2). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,45 - 12,52 (m, 1H), 9,22 - 9,27 (m, 1H), 8,30 - 8,38 (m, 1H), 7,87 - 7,92 (m, 1H), 7,41 - 7,58 (m, 5H), 4,74-4,98 (m, 2H), 3,74 - 4,14 (m, 10H).
I2		525	525, R _f = 2,00 min (Procedimiento 1). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 13,07-13,18 (m, 1H), 8,99 - 9,06 (m, 1H), 8,42 - 8,61 (m, 1H), 8,31 - 8,37 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41 - 7,59 (m, 5H), 4,79 - 4,98 (m, 2H), 3,76 - 4,13 (m, 4H).

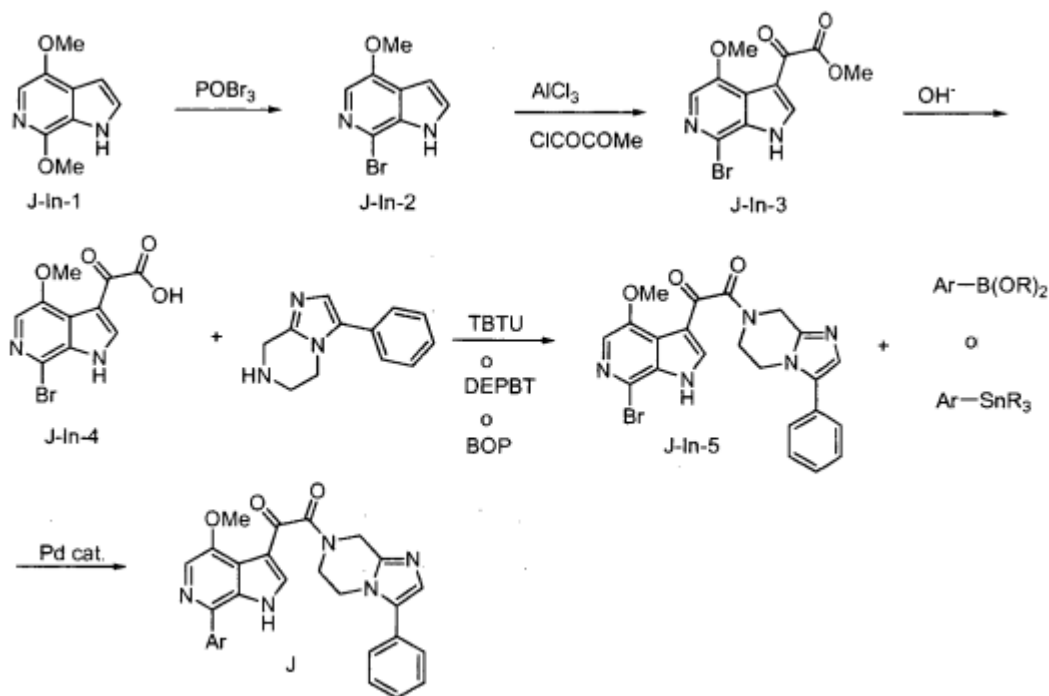
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
I3		552	552, R _f = 1,23 min (Procedimiento 4). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,51 (s, 3H), 3,69 - 4,33 (m, 7H), 4,71 - 5,16 (m, 2H), 7,43-7,71 (m, 2H), 7,81 - 7,95 (m, 1H) 7,92 - 8,15 (m, 1H) 8,19 - 8,48 (m, 1H), 8,70 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Ejemplo J

Preparación de Compuestos J de Fórmula 1

5



Procedimiento para la Preparación del Compuesto J-In-2 a partir de J-In-1:

A una solución agitada de 4,7-dimetoxi azaindol (1 equiv.) en anisol se añadió oxibromuro de fósforo (1 equiv.) en porciones y la mezcla de reacción se calentó lentamente a 120 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 120 °C durante aproximadamente 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se inactivó lentamente con una mezcla de hielo-agua. La mezcla resultante se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 60-120 de gel de sílice y acetato de etilo al 15 % en hexano como eluyente para proporcionar J-In-2.

Procedimiento para la Preparación del Compuesto J-In-3 a partir de J-In-2:

A una solución agitada de cloruro de aluminio (4 equiv.) en diclorometano seco en una atmósfera de nitrógeno se añadió J-In-2 (1 equiv.) porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. En un matraz separado, a una solución agitada de cloruro de aluminio (6 equiv.) en diclorometano seco en una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de metoxi oxalilo (3 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, esta mezcla de reacción se añadió lentamente a la mezcla de reacción anterior durante aproximadamente 30 min y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se inactivó con solución saturada de acetato amónico a pH 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 60-120 de gel de sílice y acetato de etilo al 25 % en hexano como eluyente para proporcionar J-In-3.

5 Procedimiento General para la Preparación del Compuesto J-In-4 a partir de J-In-3:

J-In-3 (1 equiv.) se disolvió en mezcla de THF/agua o acetona/agua (1:1), LiOH o NaOH o K₂CO₃ (2 - 10 equiv.) y la reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida y la mezcla se acidificó usando HCl diluido (pH ~ 6). El sólido resultante (J-In-4) se filtró, se secó y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Procedimiento General para la Preparación del Compuesto J-In-5 a partir de J-In-4:

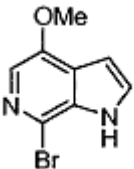
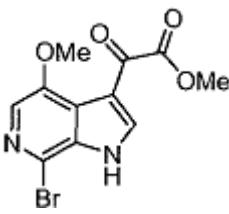
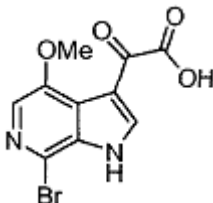
2-Ceto ácido (1 equiv.), J-In-4 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar J-In-5.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto J a partir de J-In-5:

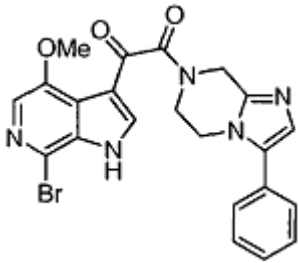
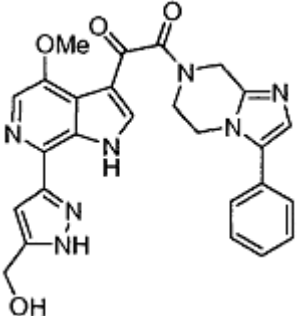
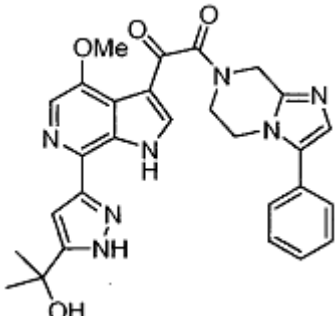
20 J-In-5 (1 equiv.), agente borónico o de estannano (1-10 equiv.) y catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)) (0,05-1 equiv.) con o sin base (por ejemplo, Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaCO₃, Na₃PO₄, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, Et₃N, iPr₂NEt, t-BuOK, t-BuONa) se combinaron en DMF o dioxano, con o sin agua. La reacción se calentó de 100 °C a 200 °C en un tubo cerrado herméticamente o se realizó en el sintetizador de microondas de 20 minutos a 72 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. La filtración se concentró y se purificó por HPLC o recristalización para proporcionar el Compuesto J.

25 Caracterización de J-In y J (Tabla J):

TABLA J

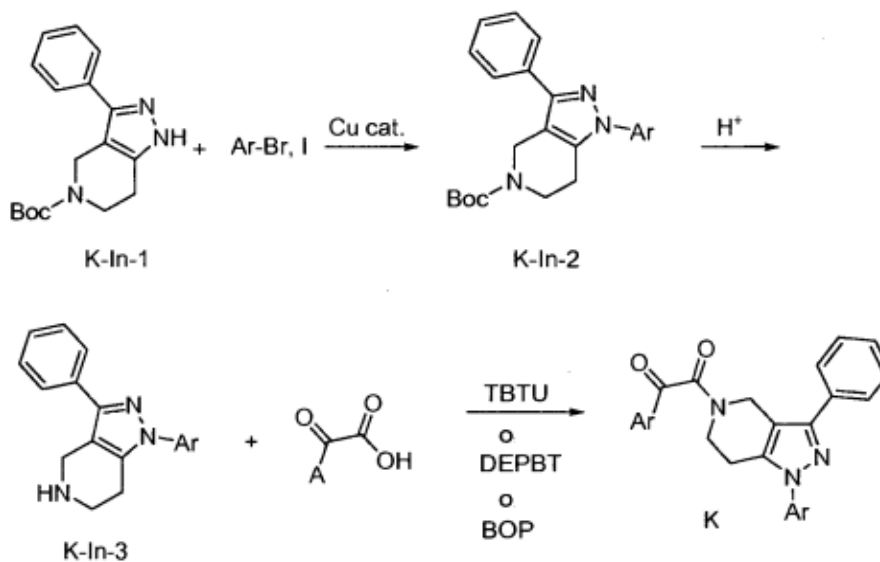
Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
J-In-2		227	227.
J-In-3		313	313.
J-In-4		299	299.

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
J-In-5		480	480.
J1		498	498, Rf = 1,72 min (Procedimiento 2). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 4,08 - 4,22 (m, 5H), 4,30 - 4,46 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,23 - 5,40 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,53 - 7,67 (m, 5H), 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 1H), 8,68 - 8,79 (m, 1H).
J2		526	526, Rf = 1,92 min (Procedimiento 2). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 1,69 (s, 6H), 4,15 (m, 5H), 4,29 - 4,48 (m, 2H), 5,27 - 5,39 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 5H), 7,71 - 7,83 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,72 - 8,82 (m, 1H).

Ejemplo K

Preparación de Compuestos K de Fórmula 1



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto K-In-2 a partir de K-In-1:

- 5 K-In-1 (1 equiv.), base seleccionada entre Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaCO_3 , Na_3PO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $t\text{-BuOK}$ y $t\text{-BuONa}$ (1-10 equiv.), agente de cobre seleccionado entre Cu , CuCl , CuBr y CuI (0,01-2 equiv.), (1R,2R)-diaminometilciclohexano (0,02-4 equiv.), y bromuro de arilo o yoduro de arilo (1-5 equiv.) se combinaron en un matraz se podía cerrar herméticamente. La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano. El matraz se lavó abundantemente con N_2 , se cerró herméticamente, y se calentó a 100°C durante 2-24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de CELITE® para retirar los sólidos. La solución orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar K-In-2.

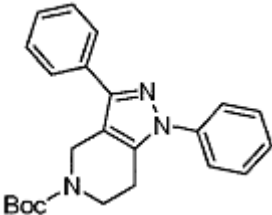
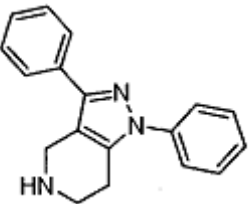
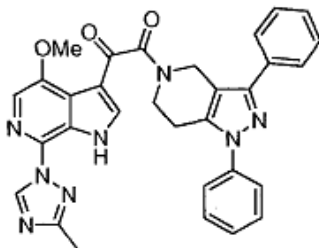
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto K-In-3 a partir de K-In-2:

- 10 K-In-2 se añadió en una solución de TFA en diclorometano (de un 1 % a un 100 %) o HCl en éter (2 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos a 18 horas. La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar K-In-3.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto K a partir de K-In-3:

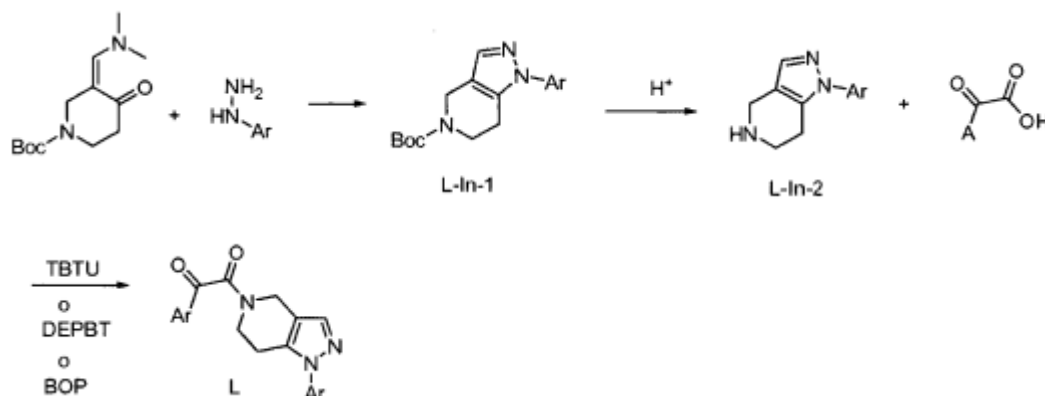
- 15 2-Ceto ácido (1 equiv.), K-In-3 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na_2CO_3 al 5 - 10 % o NaHCO_3 al 5 % o solución acuosa de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar el Compuesto K.
- 20 Caracterización de K-In y K (Tabla K):

TABLA K

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
K-In-2		376	376, Rf = 3,405 min (Procedimiento 2). RMN ¹ H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,77 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 7,26 - 7,61 (m, 8H), 4,75 (s a, 2H), 3,74 (s a, 2H), 2,85 - 2,94 (m, 2H), 1,48 - 1,55 (m, 9H).
K-In-3		276	276, Rf = 2,06 min (Procedimiento 2). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 7,40 - 7,74 (m, 10H), 4,54 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,10 Hz, 2H).
K1		559	559, Rf = 2,09 min (Procedimiento 1). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,44 (s a, 1H), 9,21 - 9,28 (m, 1H), 8,19 - 8,35 (m, 1H), 7,27 - 7,98 (m, 11H), 4,73 - 4,98 (m, 2H), 3,70 - 4,04 (m, 5H), 2,91 - 3,12 (m, 2H), 2,44 - 2,55 (m, 3H).

Ejemplo L

Preparación de Compuestos I de Fórmula 1



- 5 Procedimiento General para la Preparación del Compuesto L-In-1 a partir 3-((Dimetilamino)metilen)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

3-((Dimetilamino)metileno)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) e hidrazina (1 - 2 equiv.) se mezclaron en etanol. La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 16 h. Después de retirada de los disolventes al vacío, el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice o HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar L-In-1.

10

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto L-In-2 a partir de L-In-1:

L-In-1 se añadió a una solución de TFA en diclorometano (de un 1 % a un 100 %) o HCl en éter (2 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos a 18 horas, La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar L-In-2.

15

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto L a partir de L-In-2:

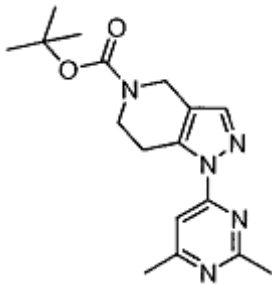
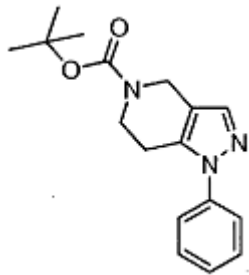
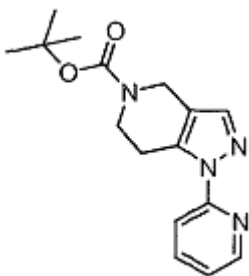
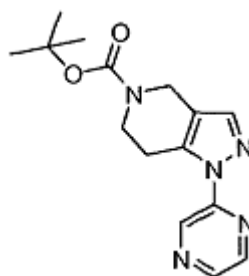
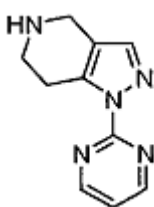
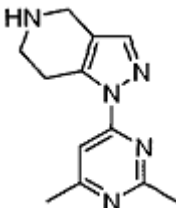
2-Ceto ácido (1 equiv.), L-In-2 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl, La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar el Compuesto L. Caracterización de L-In y L (Tabla I):

20

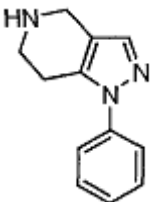
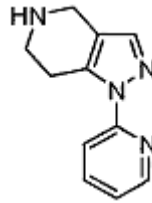
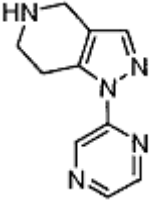
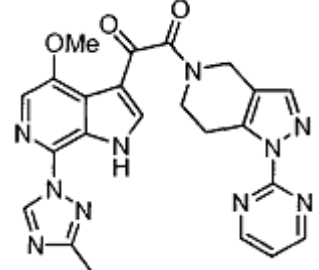
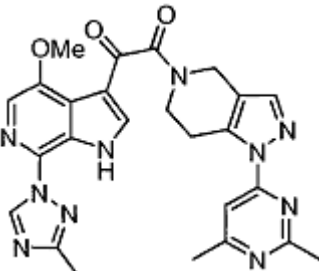
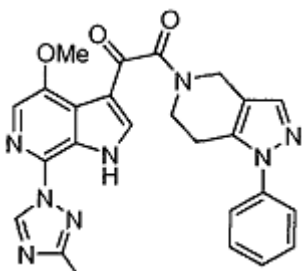
TABLA L

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ, y Tiempo de Retención y RMN
L-In-1a		302	302, R _f = 1,72 min (Procedimiento 4.

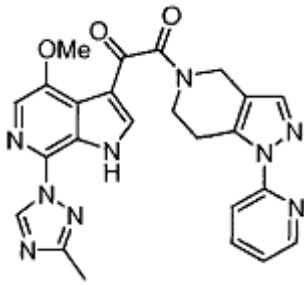
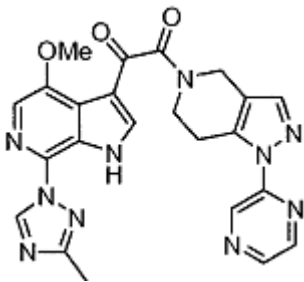
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ, y Tiempo de Retención y RMN
L-In-1b		330	330, Rf = 1,72 min (Procedimiento 4).
L-In-1c		300	300, Rf = 1,91 min (Procedimiento 4).
L-In-1d		301	301, Rf = 1,94 min (Procedimiento 4).
L-In-1e		302	302, Rf = 1,86 min (Procedimiento 4).
L-In-2a		202	202, Rf = 0,26 min (Procedimiento 10).
L-In-2b		230	230, Rf = 0,46 min (Procedimiento 11).

(continuación)

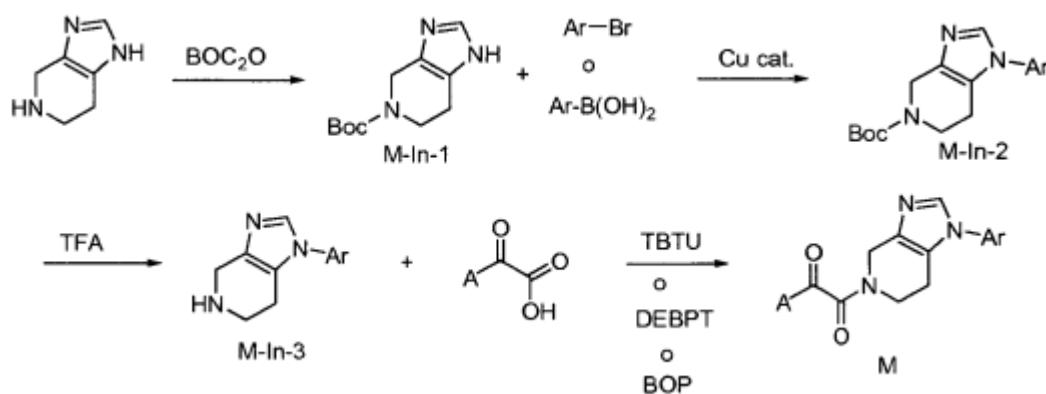
Compuesto N°	Estructura	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ, y Tiempo de Retención y RMN
L-In-2c		200	200, Rf = 1,01 min (Procedimiento 12).
L-In-2d		201	201, Rf = 0,65 min (Procedimiento 4).
L-In-2e		202	202, Rf = 0,35 min (Procedimiento 10).
L1		485	485, Rf = 1,48 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,36 - 12,44 (m, 1H), 9,20 - 9,25 (m, 1H), 8,80 - 8,92 (m, 2H), 8,17 - 8,30 (m, 1H), 7,40 - 7,88 (m, 3H), 4,46 - 4,77 (m, 2H), 3,78 - 3,97 (m, 5H), 3,13 - 3,33 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).
L2		513	513, Rf = 1,49 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,30 - 12,49 (m, 1H), 9,16 - 9,30 (m, 1H), 8,12 - 8,32 (m, 1H), 7,55 - 7,88 (m, 3H), 4,45 - 4,75 (m, 2H), 3,66 - 3,99 (m, 6H), 3,25 - 3,44 (m, 3H), 2,50 - 2,61 (m, 3H), 2,46 - 2,48 (m, 4H).
L3		483	483, Rf = 1,69 min (Procedimiento 5). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,35 - 12,48 (m, 1H), 9,18 - 9,26 (m, 1H), 8,19 - 8,33 (m, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 4H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 4,48 - 4,74 (m, 2H), 3,65 - 3,96 (m, 5H), 2,85 - 3,04 (m, 2H), 2,47 - 2,48 (m, 3H).

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H)+ Calcd.	MS (M+H)+ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
L4		484	484, Rf = 1,68 min (Procedimiento 5). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12,33 - 12,44 (m, 1H), 9,18 - 9,27 (m, 1H), 8,36 - 8,50 (m, 1H), 8,17 - 8,29 (m, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,81 - 7,90 (m, 2H), 7,58 - 7,77 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, J = 6,87, 5,34 Hz, 1H), 4,47 - 4,73 (m, 2H), 3,68 - 3,97 (m, 5H), 3,19 - 3,38 (m, 2H), 2,46 - 2,48 (m, 3H).
L5		485	485, Rf = 1,58 min (Procedimiento 5). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ ppm 12,34 - 12,44 (m, 1H), 9,15 - 9,26 (m, 2H), 8,44 - 8,61 (m, 2H), 8,17 - 8,29 (m, 1H), 7,68 - 7,89 (m, 2H), 4,48 - 4,77 (m, 2H), 3,68-3,99 (m, 5H), 2,70 - 3,20 (m, 2H), 2,46 - 2,48 (m, 3H).

Ejemplo M

Preparación de Compuestos M de Fórmula 1



5

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto M-In-1 a partir de 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina:

4,5,6,7-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (1 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con TEA (2-10 equiv.), BOC-Anhídrido (2 equiv.) y una cantidad catalítica de DMAP (0,01-1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-7 días. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N, seguido de la extracción con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto que contenía los dos regioisómeros con diboc que se han dibujado anteriormente se disolvió en MeOH y se trató con amoníaco en MeOH y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2-8 h. La retirada de los disolventes al vacío proporcionó M-In-1 que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o HPLC preparativa automatizada de Shimadzu. El M-In-1 en bruto se podría usar en la reacción adicional sin purificación alguna.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto M-In-2 a partir de M-In-1:

M-In-1 (1 equiv.), ácido borónico (1-5 equiv.), piridina (0,01-5 equiv.), Cu(OAc)₂ (0,01-2 equiv.) y tamices moleculares (4A) se agitaron en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente al aire libre durante 1-10 días. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se concentró al vacío proporcionó un residuo que se purificó por HPLC para proporcionar M-In-2.

20

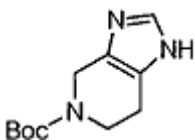
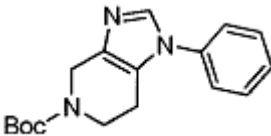
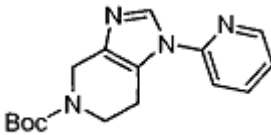
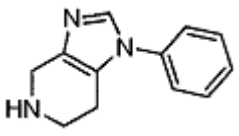
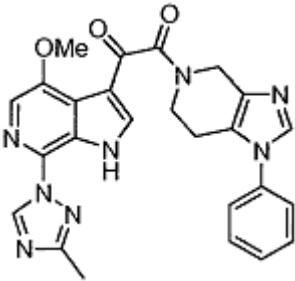
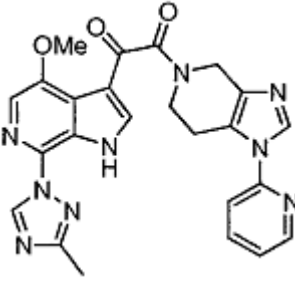
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto M-In-3 a partir de M-In-2:

M-In-2 se añadió en una solución de TFA en diclorometano (de un 1 % a un 100 %) o HCl en éter (2 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 30 minutos a 18 horas. La concentración al vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice o HPLC para proporcionar M-In-3.

5 Procedimiento General para la Preparación del Compuesto M a partir de M-In-3:

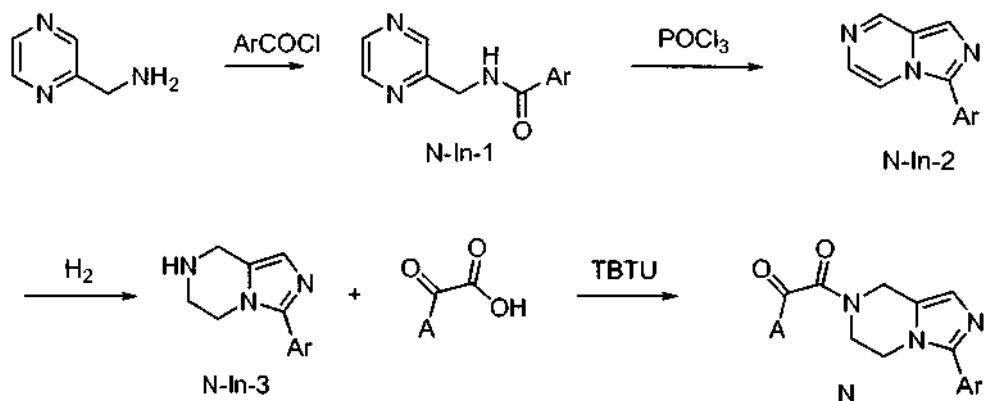
2-Ceto ácido (1 equiv.), M-In-3 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar el Compuesto M. Caracterización de M-In y M (Tabla M):

TABLA M

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
M-In-1		224	224, Rf = 0,96 (Procedimiento 1). RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7,57 (s, 1H), 4,43 (s a, 2H), 3,66 (s a, 2H), 2,64 (s a, 2H), 1,42 (s, 9H).
M-In-2a		300	300, Rf = 1,41 min (Procedimiento 1). RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,68 (s a, 1H), 7,32 - 7,73 (m, 6H), 4,66 (s a, 2H), 3,76 (s a, 2H), 2,60 - 2,80 (m, 2H), 1,37 - 1,60 (m, 12H).
M-In-2b		301	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 9,04 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).
M-In-3a		200	200, Rf = 0,77 min (Procedimiento 1).
M1		483	483, Rf = 1,10 min (Procedimiento 1). RMN ¹ H (500 MHz, MeOD): δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,82 - 9,05 (m, 1H), 8,29 - 8,42 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 - 7,74 (m, 5H), 3 - 5,02 (m, 2H), 3,95 - 4,07 (m, 3H), 3,83 - 4,23 (m, 2H), 2,78 - 2,99 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).
M2		484	484, Rf = 1,15 min (Procedimiento 1). RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,47 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,9 - 8,78 (m, 1H), 8,60 - 8,58 (m, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 4,78 - 4,53 (m, 2H), 4,01 - 3,73 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,5 (s, 3H).

Ejemplo N

Preparación de Compuestos N de Fórmula 1



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto N-In-1 a partir de Pirazin-2-ilmetanamina:

- 5 A una solución de diclorhidrato 2-(aminometil)pirazina de (1 equiv.) [preparado tal como se describe en Dhar, T.G.M. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 17, 5019-5024 (2007)] y N,N-diisopropiletilamina (2-10 equiv.) en DMF a 25 °C se añadió cloruro de aroilo (1-2 equiv.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución: acetato de etilo/cloruro de metileno al 0-50 %) proporcionó N-In-1.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto N-In-2 a partir de N-In-1:

- 15 A una suspensión de N-In-1 (1 equiv.) en tolueno a temperatura ambiente se añadió oxiclórico de fósforo (1-10 equiv.) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron. La fase acuosa se ajustó a pH 7 usando solución acuosa de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución: isopropanol/cloroformo al 0-5 %) proporcionó N-In-2.

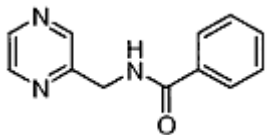
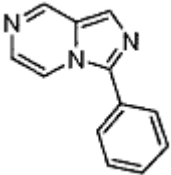
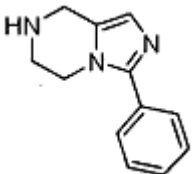
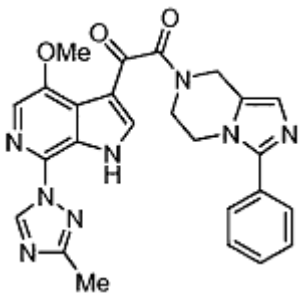
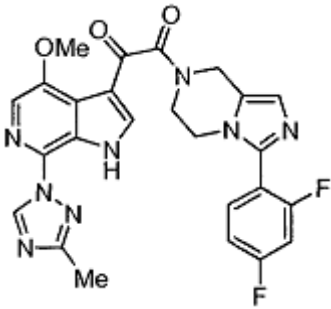
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto N-In-3 a partir de N-In-2:

- 20 Una mezcla de N-In-2 (1 equiv.) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0,01-0,5 equiv.) en metanol se agitó a 25 °C en atmósfera de gas hidrógeno (101 kPa) durante 26 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar N-In-3.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto N a partir de N-In-3:

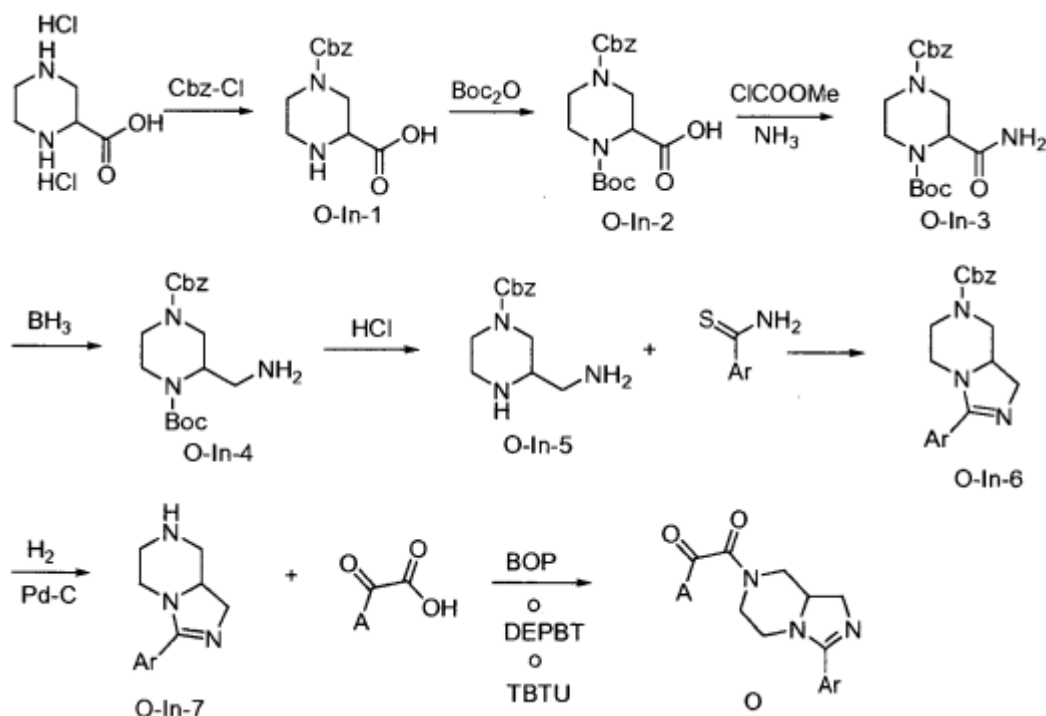
- 25 2-Ceto ácido (1 equiv.), N-In-3 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar el Compuesto N. Caracterización de N-In y N (Tabla N):

TABLA N

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
N-In-1a		214	214. RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 8,69 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 4,83 (d, 1H, J = 4,9 Hz).
N-In-2a		196	196.
N-In-3a		200	200.
N1		HRMS: 483,1888	HRMS: 483,1873. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,48 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 3H), 7,45 (s, 2/3H), 7,27 (s, 1/3H), 5,00 (s, 4/3H), 4,84 (s, 2/3H), 4,41 (m, 2/3H), 4,26 (m, 4/3H), 4,05 (m, 2/3 H), 3,92 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,86 (m, 4/3H), 2,50 (s, 3H).
N2		HRMS: 519,1699	HRMS: 519,1689. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,46 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,10 (s, 2/3H), 6,94 (s, 1/3H), 4,96 (s, 4/3H), 4,79 (s, 2/3H), 4,09 (m, 2/3H), 3,98 (m, 2/3H), 3,91 (m, 4/3H), 3,84 (s, 1H), 3,81 (m, 4/3H), 3,77 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo O

Preparación de Compuestos O de Fórmula 1



Procedimiento General para la Preparación del Compuesto O-In-1 a partir de Ácido piperazina-2-carboxílico:

- 5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con diclorhidrato del ácido piperazina-2-carboxílico (1 equiv.), carbonato cúprico (1,1 equiv.) y agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 h y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado de color azul oscuro se enfrió a 0 °C y se añadió bicarbonato sódico (3,7 equiv.) en la mezcla de reacción muy lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió cloroformiato de bencilo (1,5 equiv.) a la mezcla de reacción muy lentamente. El avance de la reacción se controló por TLC. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró y un sólido de color azul pálido se lavó con agua fría, etanol y éter dietílico. El sólido de color azul pálido se recogió en agua y se añadió ácido clorhídrico concentrado. A esta solución, se purgó gas H₂S durante 1 h en agitación a temperatura ambiente. El exceso de gas H₂S se retiró mediante purga con nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se lavó con HCl 1,5 N. El filtrado incoloro se concentró para proporcionar el O-In-1 deseado.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto O-In-2 a partir de O-In-1:

- 20 Un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con O-In-1 (1 equiv.), hidróxido sódico (2 equiv.) y acetonitrilo. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió anhídrido de Boc (1 equiv.) en la mezcla de reacción muy lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se controló por TLC. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se lavó con éter de petróleo. La fase acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH ~ 6 y se extrajo con dicloro metano. La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se filtró y se concentró para proporcionar O-In-2.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto O-In-3 a partir de O-In-2:

- 25 Un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con O-In-2 (1 equiv.), trietilamina (2 equiv.) y diclorometano seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de metilo (1,3 equiv.) en la mezcla de reacción muy lentamente. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min y además se enfrió a -30 °C. Se purgó amoníaco gaseoso en la mezcla de reacción durante 30 min a -30 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, se añadió agua enfriada con hielo a mezcla de reacción. La fase orgánica se separó interfase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando 60-120 de gel de sílice y cloroformo/metanol (6 %) como eluyente para proporcionar O-In-3.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto O-In-4 a partir de O-In-3:

Un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con O-In-3 (1 equiv.) en THF seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió sulfuro de borano-dimetilo (4 equiv.) en la mezcla de reacción muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, metanol se añadió a la mezcla de reacción muy lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se evaporó para retirar los compuestos volátiles. El residuo se disolvió en diclorometano y agua enfriada con hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando 60-120 de gel de sílice y cloroformo/metanol (10 %) como eluyente para proporcionar O-In-4.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto O-In-5 a partir de O-In-4:

A O-In-5 disuelto en metanol seco, se añadió exceso de HCl metanólico a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Los compuestos volátiles se retiraron completamente al vacío para proporcionar O-In-5 en forma de una sal de HCl que se usó en las reacciones adicionales sin purificación alguna.

Procedimiento General para la Preparación del Compuesto O-In-6 a partir de O-In-5:

A O-In-5 (1 equiv.) disuelto en trietilamina seca, se añadió tiobenzamida (2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3h. Los compuestos volátiles se retiraron completamente al vacío y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y la fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 60-120 de gel de sílice y cloroformo/metanol (8 %) como eluyente para proporcionar O-In-6.

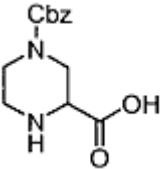
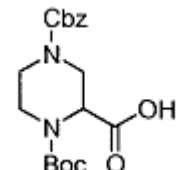
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto O-In-7 a partir de O-In-6:

Paladio sobre carbono (0,01-0,5 equiv.) se añadió en la solución de O-In-6 (1 equiv.) en metanol seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno a 2 kg de presión durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se lavó repetidamente con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar O-In-7.

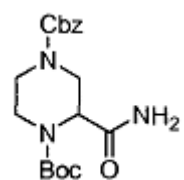
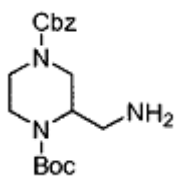
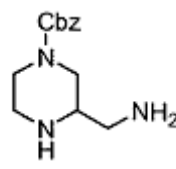
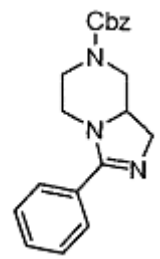
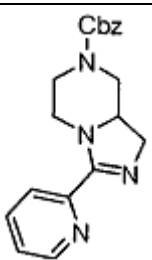
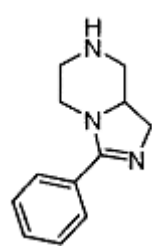
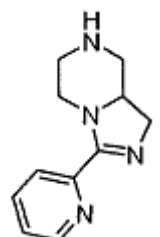
Procedimiento General para la Preparación del Compuesto O a partir de O-In-7:

2-Ceto ácido (1 equiv.), O-In-7 (1 - 5 equiv.), agente de acoplamiento (TBTU, DEPBT o BOP) (1 - 5 equiv.) y Base de Hunig (1 - 100 equiv.) se combinaron en DMF o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. DMF o THF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y Na₂CO₃ al 5 - 10 % o NaHCO₃ al 5 % o solución acuosa de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo o cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o por HPLC preparativa automatizada de Shimadzu, para proporcionar el Compuesto O. Caracterización de O-In y O (Tabla O):

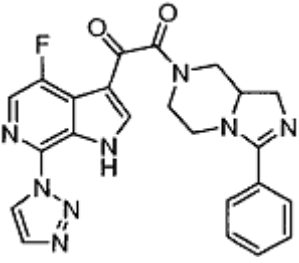
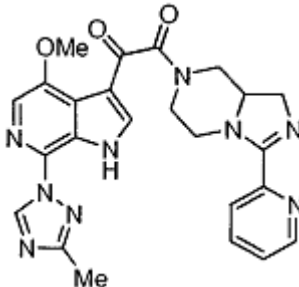
TABLA O

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
O-In-1		265	265. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,24 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,14 - 4,20 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 5H), 9,86 (s a, 1H).
O-In-2		(M-1) ⁺ 363	363 (M-1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,40 (s, 9H), 2,94 (m, 4H), 3,72 - 3,86 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 5H), 13,2 (s a, 1H).

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
O-In-3		364	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,48 (s, 9H), 2,90 (m, 1H), 3,15 - 3,18 (m, 2H), 3,6 - 3,68 (m, 2H), 3,71 - 3,81 (m, 2H), 4,57 - 4,67 (m, 2H), 5,07 - 5,10 (dd, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 5H).
O-In-4		350	350. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1,48 (s, 9H), 2,90 - 3,1 (m, 2H), 3,2 - 3,33 (m, 3H), 3,6 - 3,68 (d, 1H), 3,71 - 3,81 (dd, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,01 (s a, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 5H).
O-In-5		250	250. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,90 - 3,1 (m, 2H), 3,18 - 3,33 (m, 3H), 3,5 - 3,65 (m, 2H), 3,94 - 4,02 (dd, 1H), 4,18 - 4,23 (dd, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 5H), 8,5 (s a, 3H), 10,12 (s a, 2H).
O-In-6a		336	336. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,70 - 2,73 (m, 1H), 3,11 - 3,18 (m, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 2H), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 4,18 - 4,22 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,35 - 7,50 (m, 10H).
O-In-6b		337	337. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,18 - 3,23 (m, 3H), 3,41 - 3,58 (m, 2H), 3,6 - 3,65 (m, 2H), 4,10 - 4,14 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 5H), 7,7 (m, 1H), 8,02 - 8,03 (m, 1H), 8,48 - 8,50 (d, 1H), 8,65-8,66 (d, 1H).
O-In-7a		202	202. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,05 - 3,10 (m, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 2H), 3,58 - 3,65 (m, 2H), 3,70 - 3,73 (m, 1H), 3,9-4,04 (m, 2H), 7,36 - 7,5 (m, 5H).
O-In-7b		203	203. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,2 - 3,40 (m, 3H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,6 - 3,65 (m, 2H), 4,0 - 4,04 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 8,02 - 8,03 (m, 1H), 8,48 - 8,50 (d, 1H), 8,65 - 8,66 (d, 1H),

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calcd.	MS (M+H) ⁺ Observ. y Tiempo de Retención y RMN
O1		459	459. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,6 (m, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 2H), 3,10 - 3,15 (m, 1H), 3,5 - 3,69 (m, 4H), 3,8 - 4,01 (m, 2H), 4,17 - 4,43 (m, 3H), 4,47 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,40 - 7,60 (m, 2H), 7,70-7,97 (m, 3H), 8,04 - 8,09 (dd, 1H), 8,17 - 8,25 (m, 1H), 8,29-8,32 (dd, 1H), 9,03 (m, 1H).
O2		486	486. RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 2,4 (s, 3H), 3,11 - 3,13 (m, 1H), 3,49 - 3,59 (m, 3H), 3,6 - 3,69 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,17 - 4,43 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,89 - 7,90 (d, 1H), 7,96 - 7,97 (m, 1H), 8,14 - 8,27 (m, 1H), 8,27 - 8,29 (d, 1H), 8,80 - 8,9 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,5 (s a, H).

Datos Biológicos para los Ejemplos

- 5
- "μM" significa micromolar
 - "ml" significa mililitro
 - "μl" significa microlitro
 - "mg" significa miligramo

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

10 Células:

- *Producción de virus* - La línea celular de Riñón de embrión humano, 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).
- 15 • *Infección por virus* - La línea celular epitelial humana, HeLa, que expresa el receptor CD4 del 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 se complementó con 0,2 mg/ml de GENETICIN® (Invitrogen, Carlsbad, CA).
- 20 • *Virus* - Virus indicador infeccioso de una sola ronda se produjo al cotransfectar células de Riñón de embrión humano 293 con un vector de expresión de ADN con envoltura de VIH-1 DNA y un ADNc proviral que contenía 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 el reactivo Lipofectamina Plus tal como lo describe el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Procedimiento Experimental:

- 25
1. Células HeLa CD4 se sembraron en placas de 96 pocillos con una densidad celular de 1 X 10⁴ células por pocillo en 100 μl de Medio de Eagle Modificado con Dulbecco que contenía suero Bovino fetal al 10 % y se incubaron durante una noche.
 2. Se añadió el compuesto en una solución de 2 μl de dimetilsulfóxido, de modo que la concentración final del ensayo fuera ≤ 10 μM.
 3. 100 μl de virus indicador infeccioso de una sola ronda en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco se añadió a continuación a las células sembradas y el compuesto con una multiplicidad de infección (MDI) aproximada de 0,01, dando como resultado un volumen final de 200 μl por pocillo.
 - 30 4. Células infectadas viralmente se incubaron a 37 °C, en la incubadora de CO₂, y se cosecharon 72 h después

de la infección.

5. La infección viral 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 µl por pocillo de tampón de lisis. Después de 15 minutos, se añadieron 50 µl por pocillo de reactivo de ensayo de luciferasa recién reconstituido. A continuación se cuantificó la actividad de la luciferasa midiendo la luminiscencia usando a

6. El porcentaje de inhibición para cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de la expresión de la luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje del observado para células infectadas en ausencia de compuesto y restando dicho valor determinado de 100.

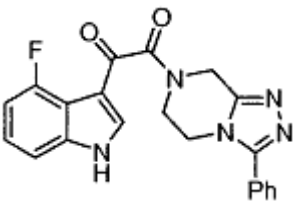
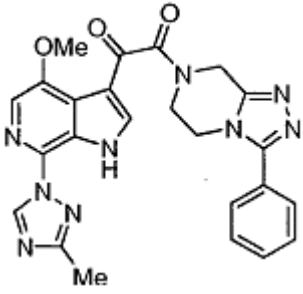
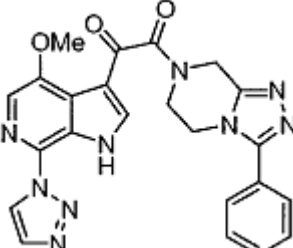
7. Una CE₅₀ proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la presente divulgación. La concentración eficaz para una inhibición de un 50 % (CE₅₀) se calculó con el software para ajuste de curvas Xlfit de Microsoft Excel. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones diferentes usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

Resultados

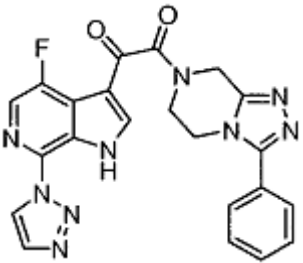
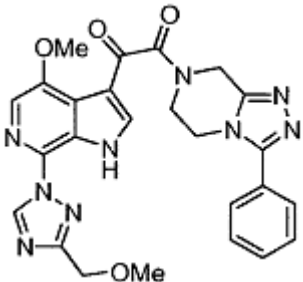
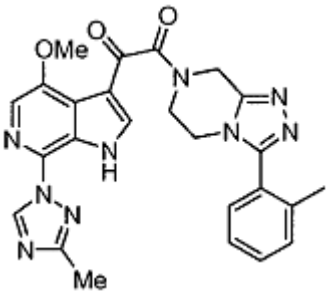
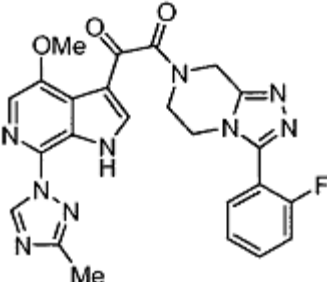
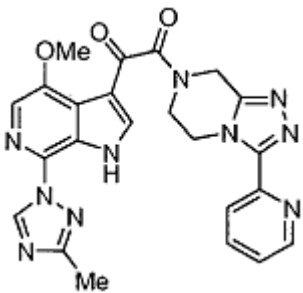
TABLA 1

Datos Biológicos Clave para las CE ₅₀	
Compuestos con las CE ₅₀ >0,5 µM	Compuestos con CE ₅₀ < 0,5 µM
Grupo "B"	Grupo "A"

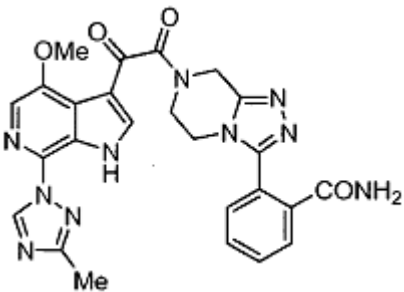
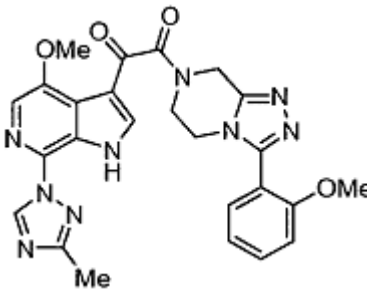
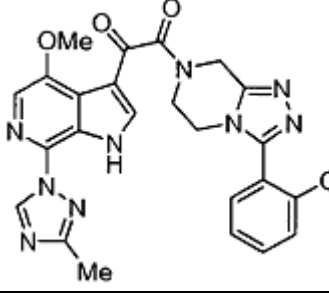
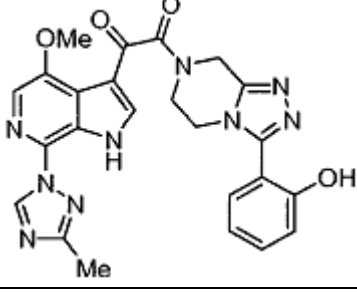
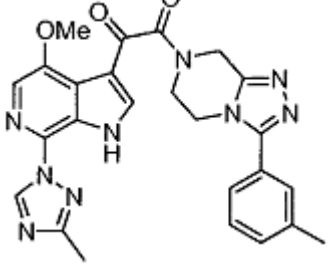
TABLA 2

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
A1		217 nM
B1		0,95 nM
B2		A

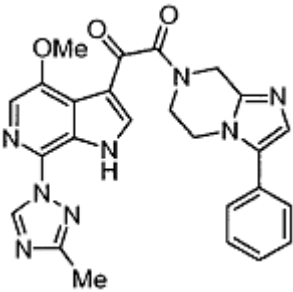
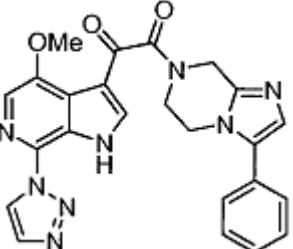
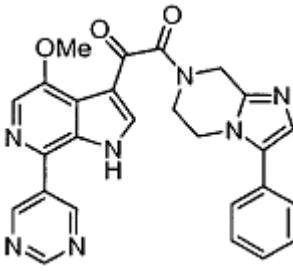
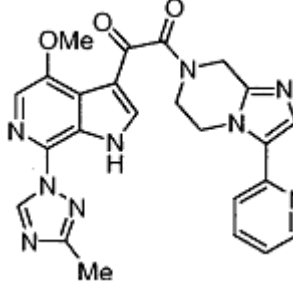
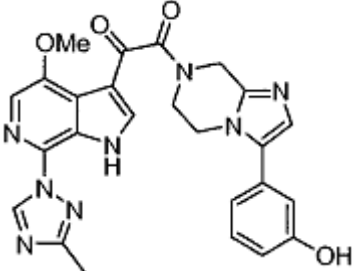
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
B3		A
B4		A
C1		11,8 nM
C2		0,29 nM
C3		A

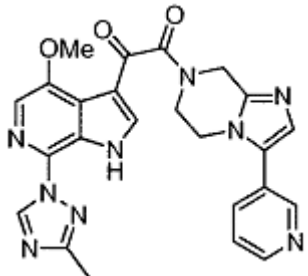
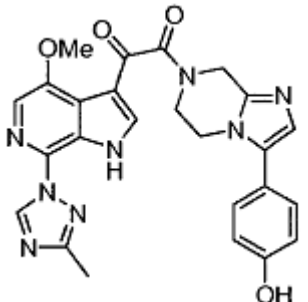
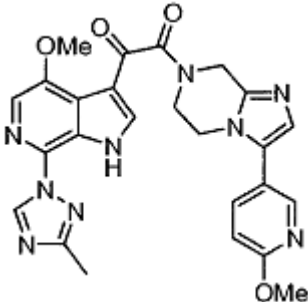
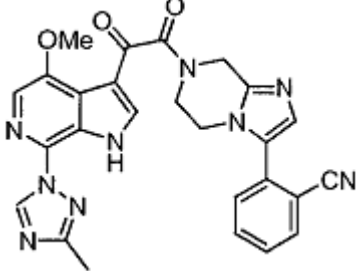
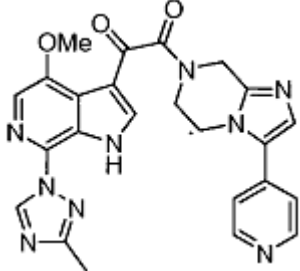
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
C4		> 500 nM
C5		A
C6		A
C7		1,91 nM
C8		A

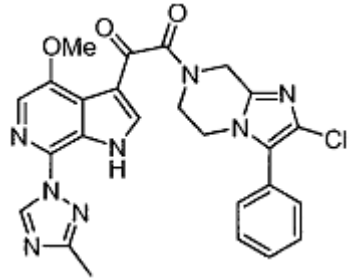
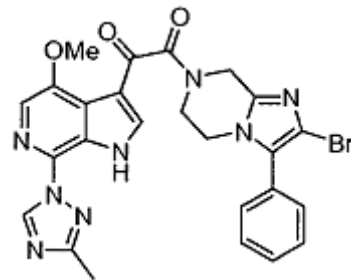
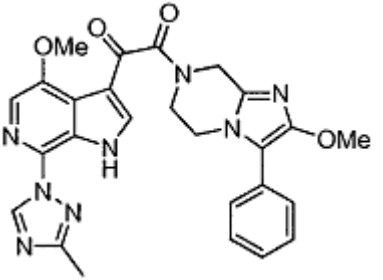
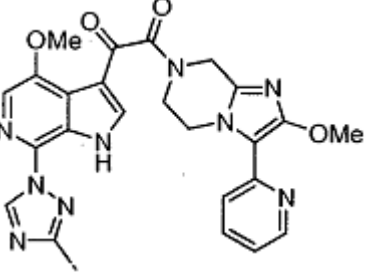
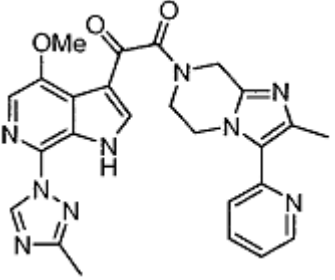
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
D1		A
D2		0,05nM
D3		A
E1		A
F1		A

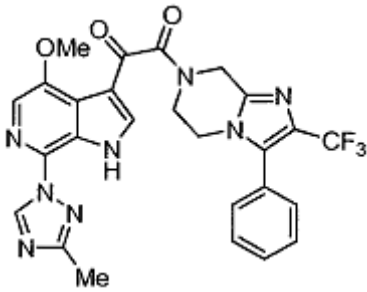
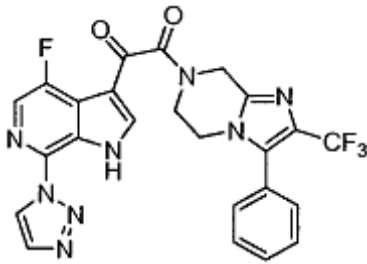
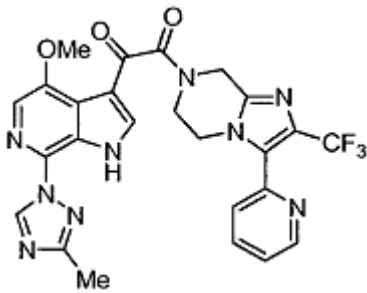
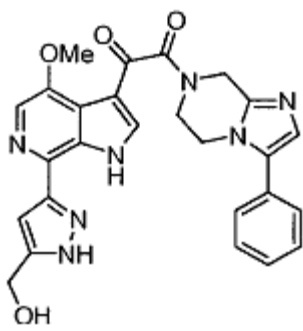
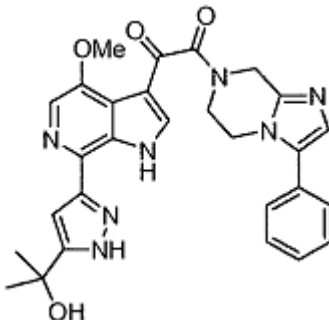
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
F2		A
F3		A
F4		A
F5		98,9 nM
F6		13,6 nM

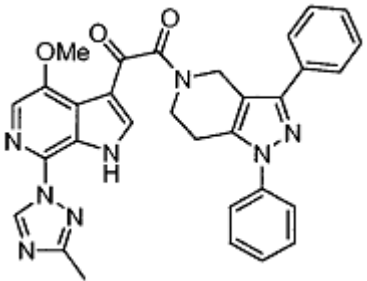
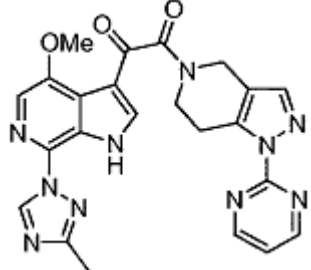
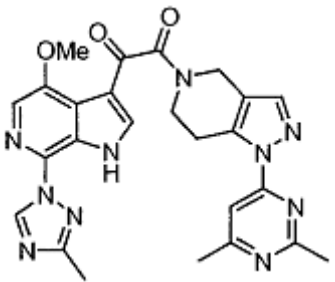
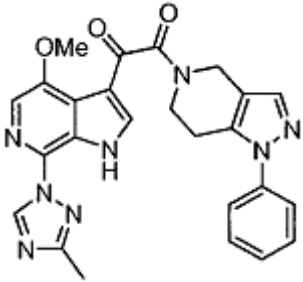
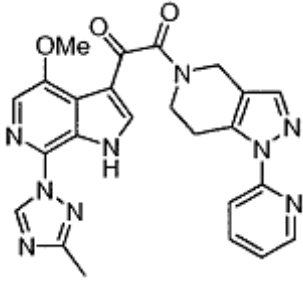
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
G1		A
G2		A
H1a		A
H1b		A
H2		1 nM

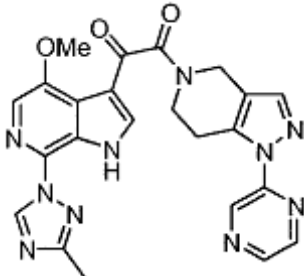
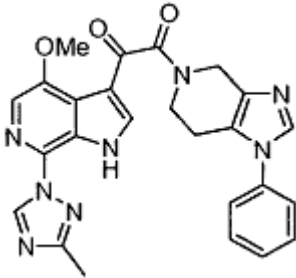
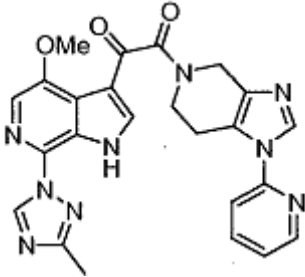
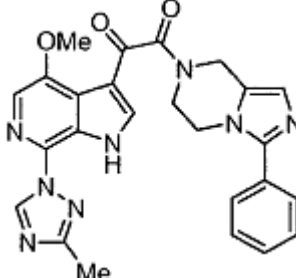
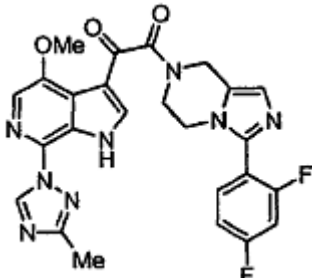
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
I1		A
I2		A
I3		0,59 nM
J1		0,05 nM
J2		A

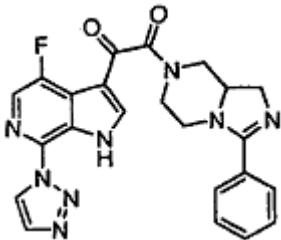
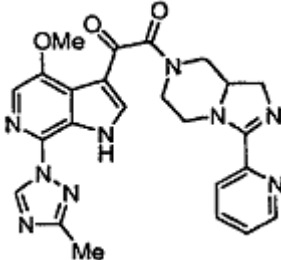
(continuación)

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
K1		2,6 nM
L1		A
L2		331 nM
L3		0,03 nM
L4		A

(continuación)

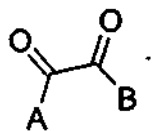
Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
L5		A
M1		0,07 nM
M2		A
N1		0,06 nM
N2		A

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	CE ₅₀ Grupo de la Tabla 1
O1		13 nM
O2		A

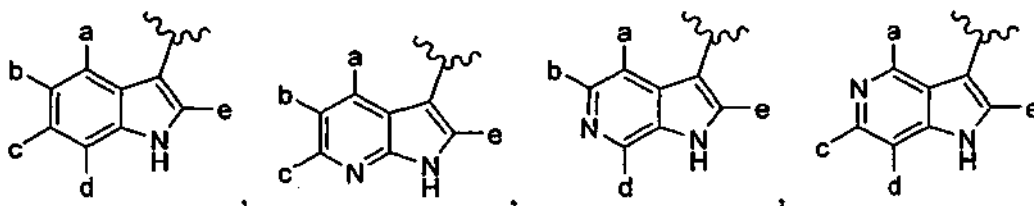
REIVINDICACIONES

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



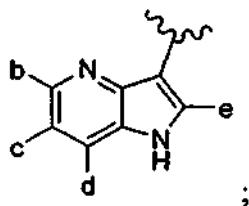
I

en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en:

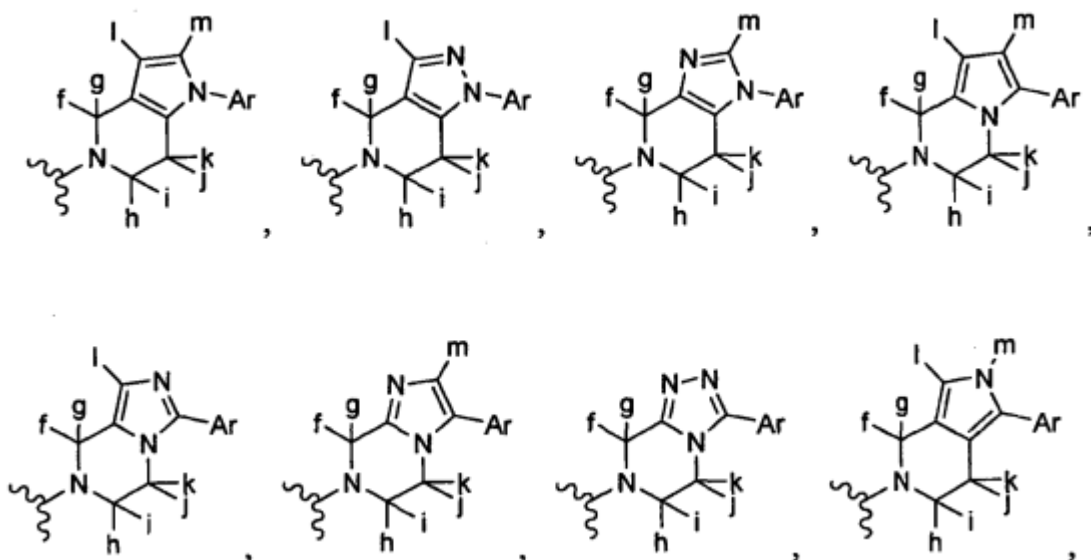


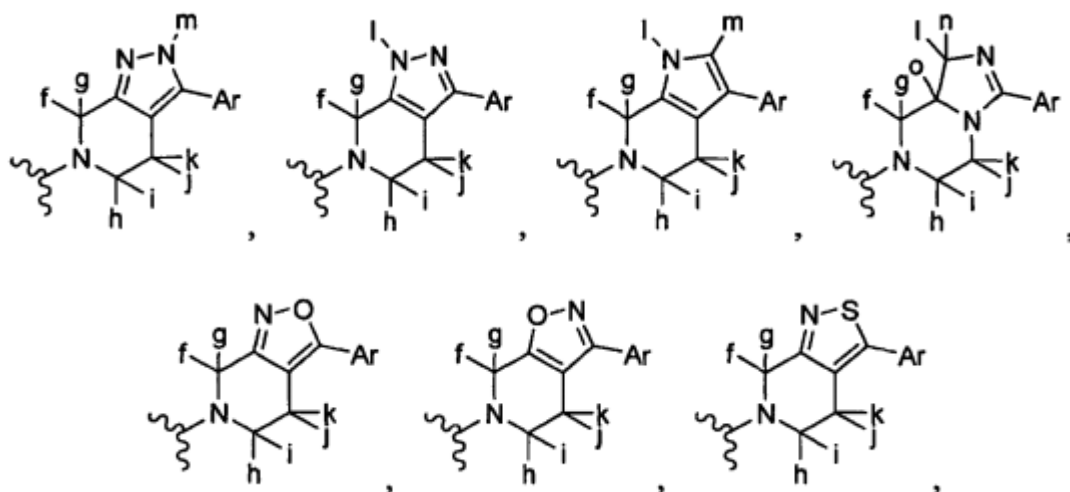
5

y

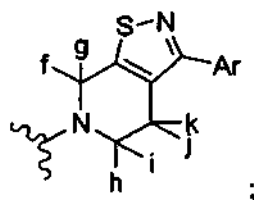


en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en:





y

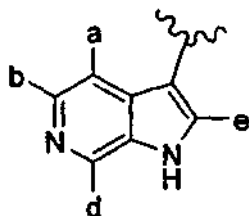


y además en las que

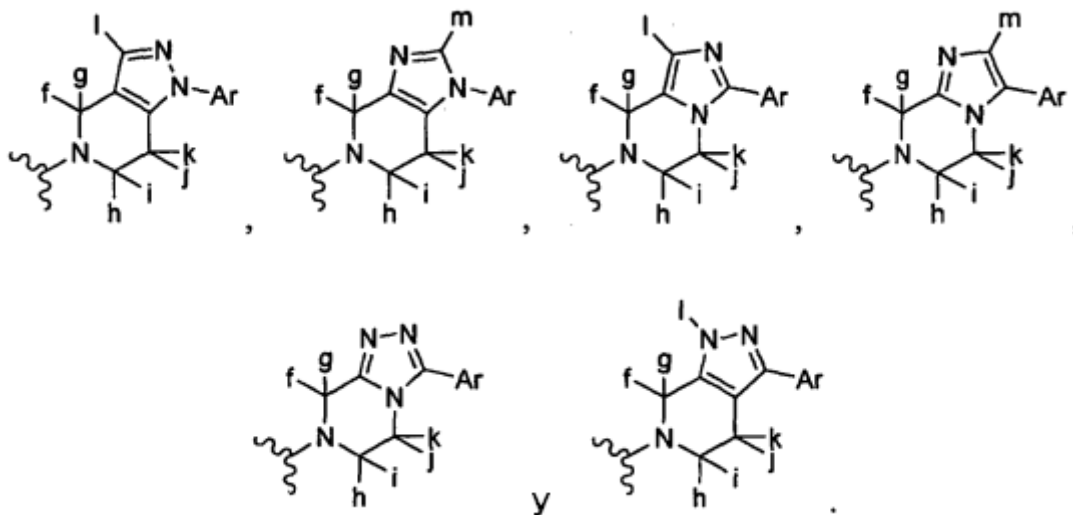
- 5 a se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno y metoxi;
 b y c se seleccionan entre el grupo que consiste en H y halógeno;
 d se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, metoxi y Grupo C;
 e es H;
- 10 f y g se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;
- h e i se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;
- 15 j y k se seleccionan entre el grupo que consiste en H, F, alquilo (C₁-C₄), y grupo cicloalquilo (C₃-C₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;
- y además en el que j + k es C=O;
- 20 l y m se seleccionan entre el grupo que consiste en H, OH, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, OR, halógeno (unido solamente a carbono), OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, y Grupo D;
- 25 n y o se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones (seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂), COOR, CONR₁R₂ y Grupo D;
- Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre Grupo E; heteroarilo se selecciona entre el grupo que
- 30 consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo;
- Grupo C se selecciona entre el grupo que consiste en COOR, CONR₁R₂, y Grupo D;
- Grupo D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre Grupo E; heteroarilo se selecciona entre el grupo
- 35 que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo;

Grupo E se selecciona entre el grupo que consiste en OH, OR, NR_1R_2 , CN, COOR, CONR_1R_2 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR_1R_2 , COOR, y CONR_1R_2 ; R, R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), grupo cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$).

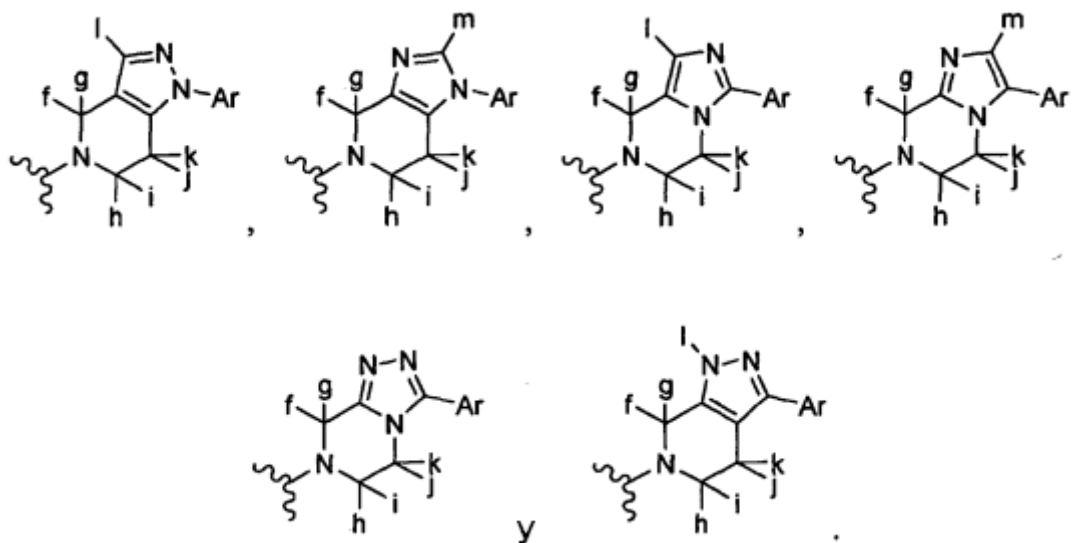
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A =



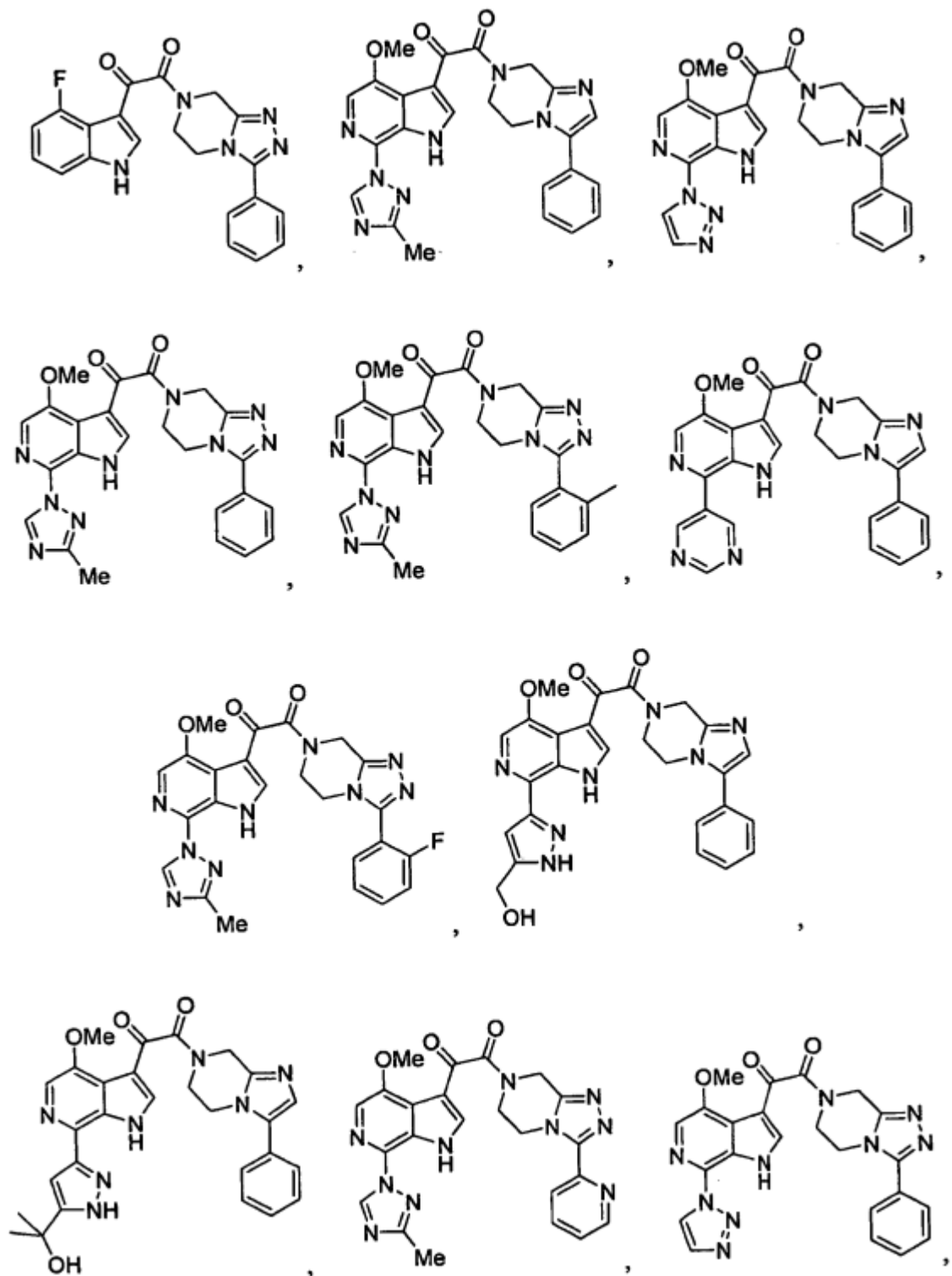
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B =

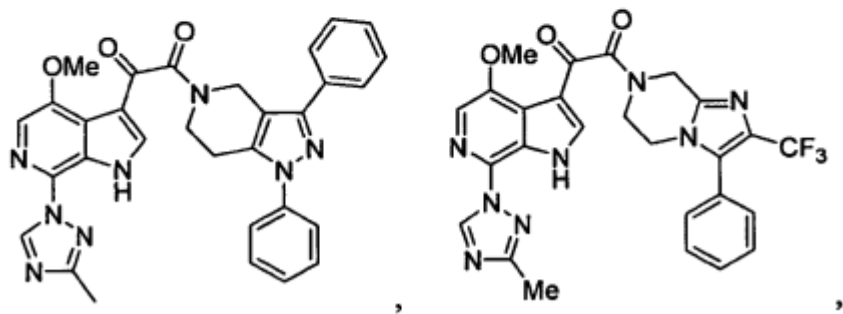
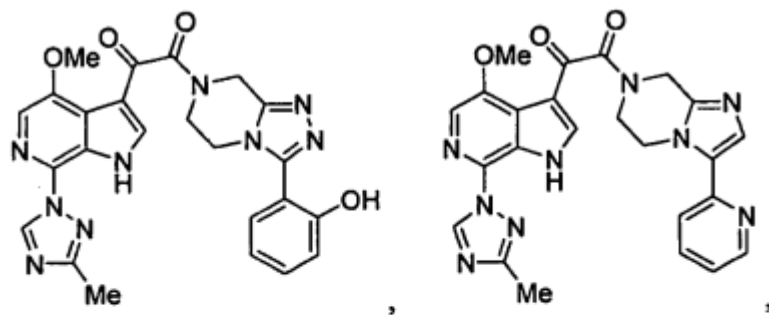
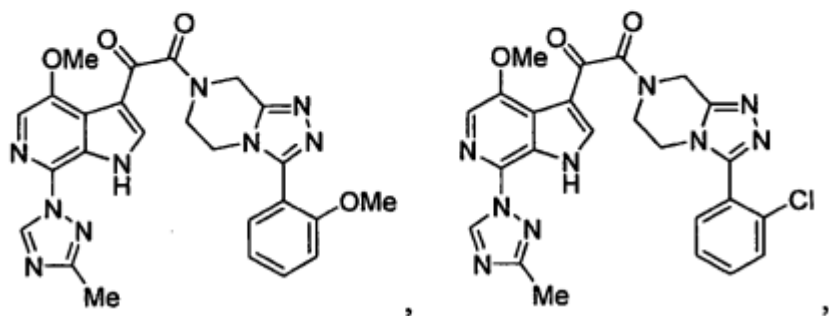
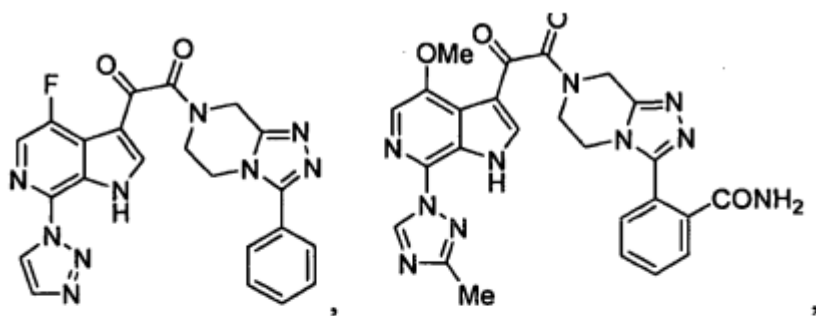


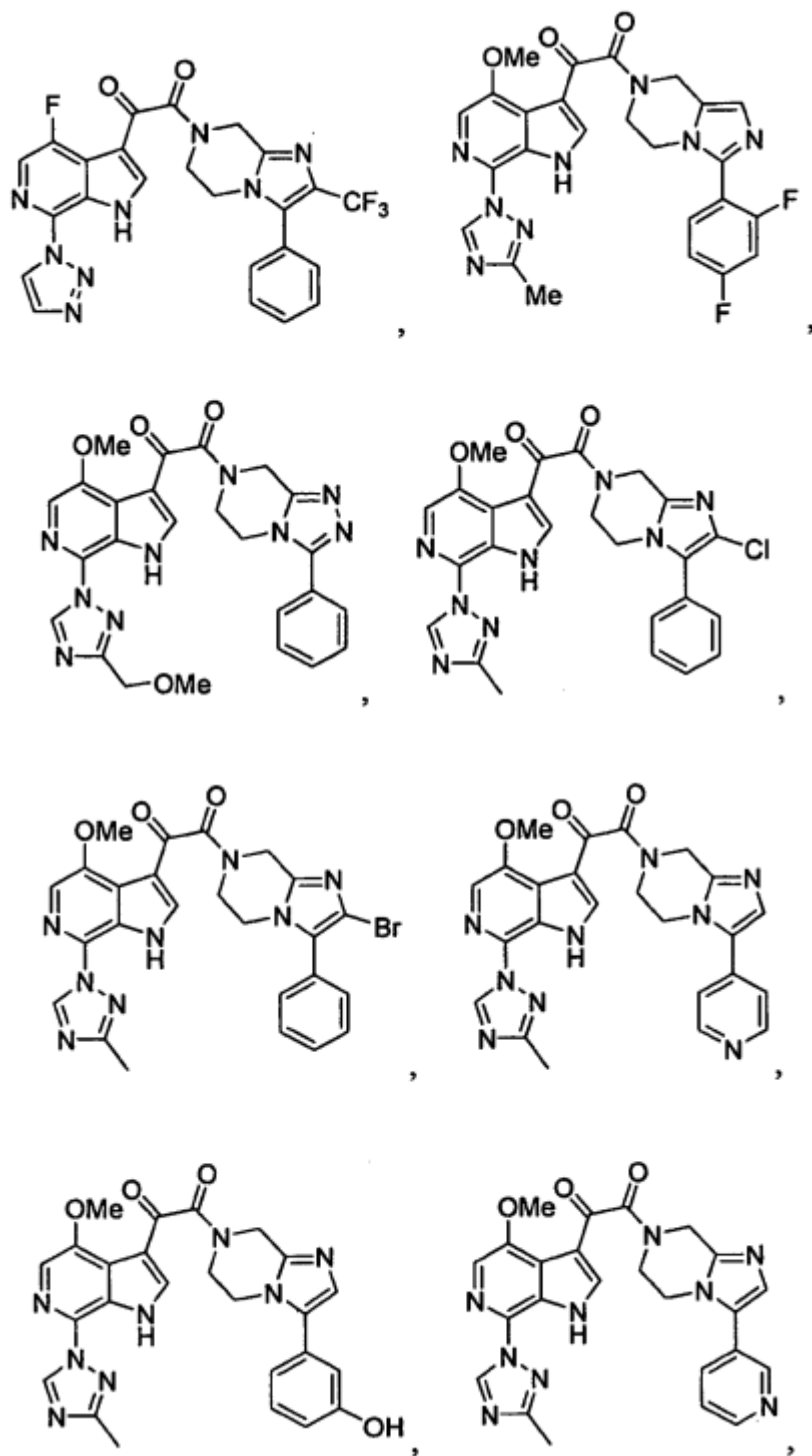
4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que B =

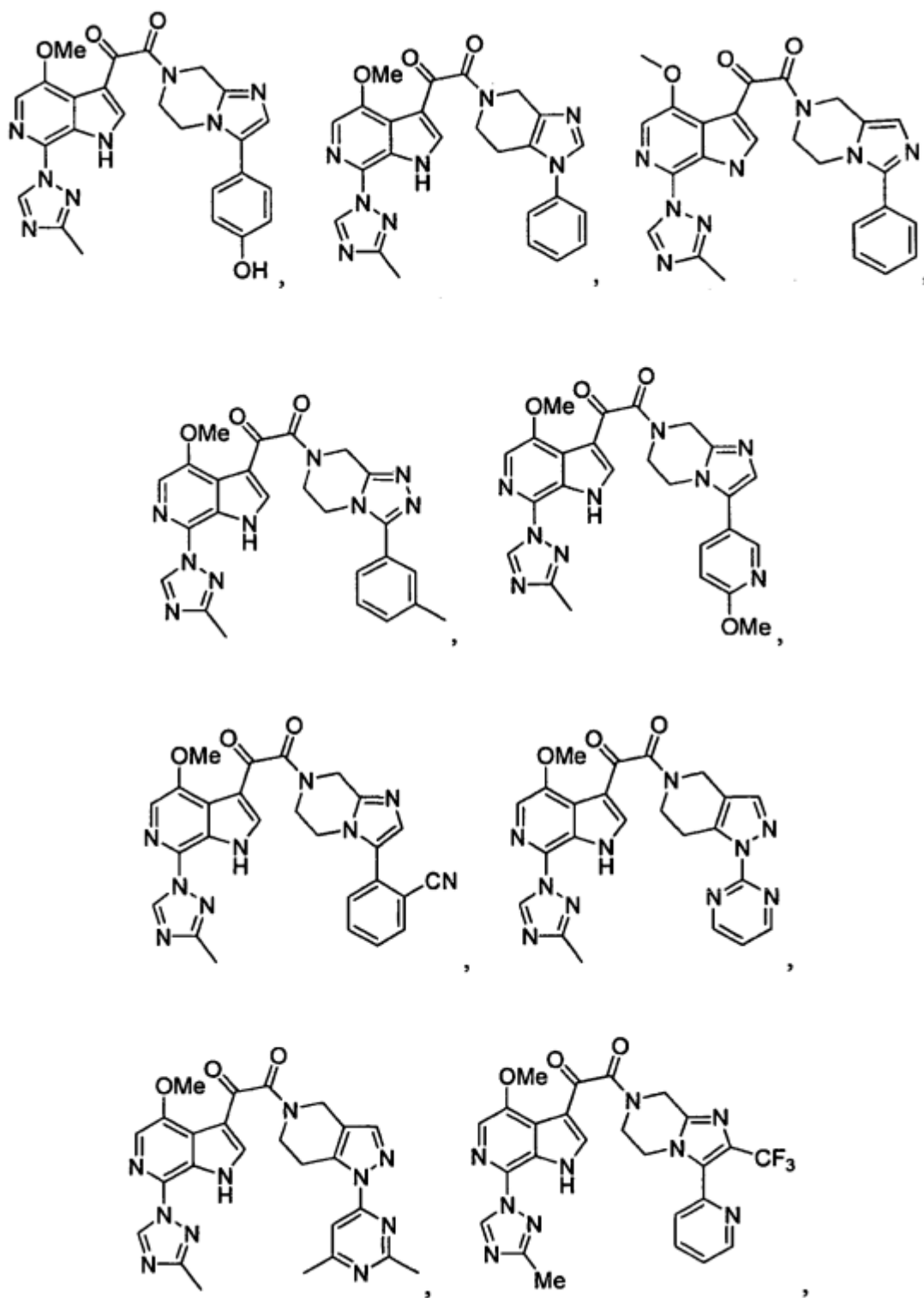


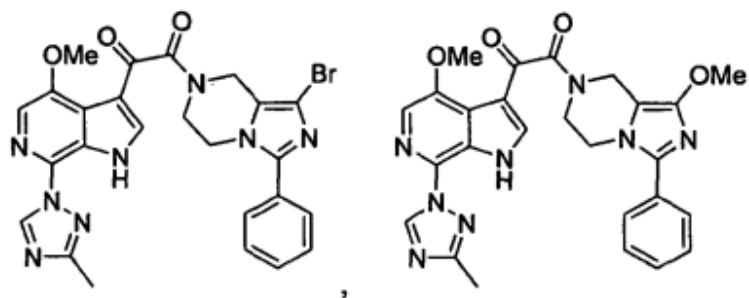
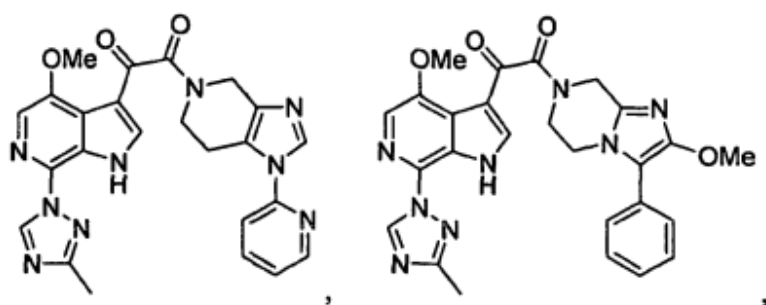
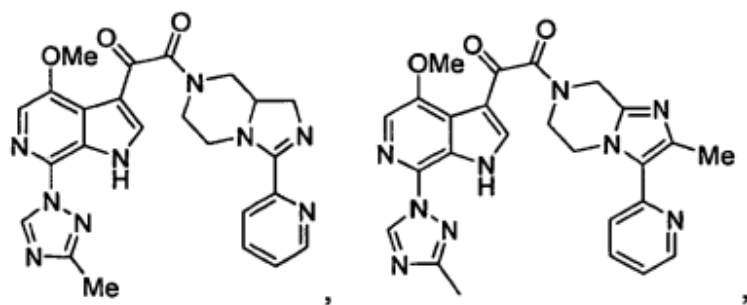
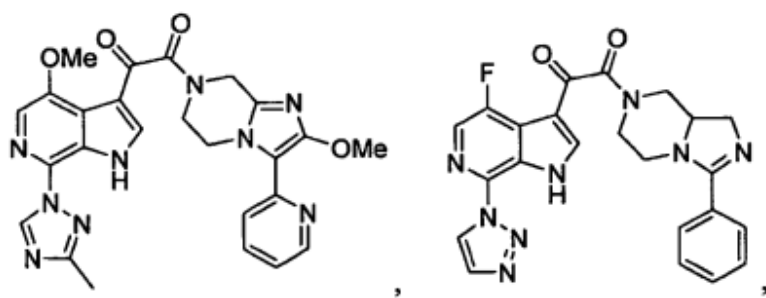
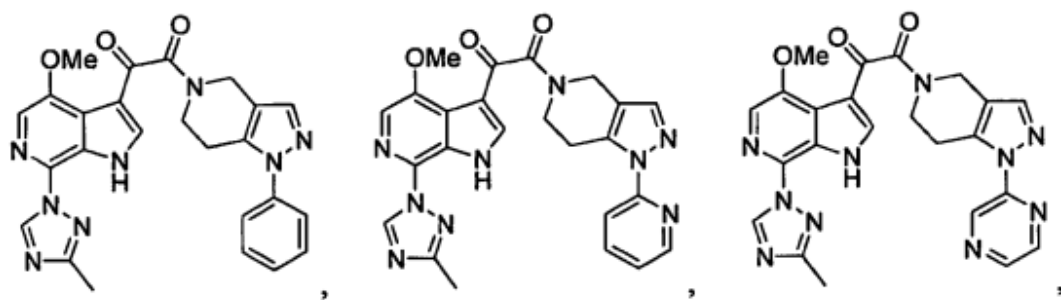
5. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:











6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

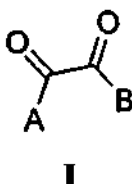
5 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, útil en el tratamiento de infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad antiviral eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (a) un agente antiviral para el SIDA;
- (b) un agente antiinfeccioso;
- (c) un inmunomodulador; y
- 10 (d) otro inhibidor de la entrada del VIH.

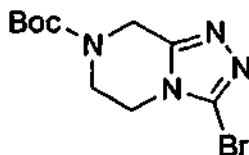
8. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con el virus del VIH.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de Fórmula I, en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en un agente antiviral para el SIDA; un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador; y otro inhibidor de la entrada del VIH.

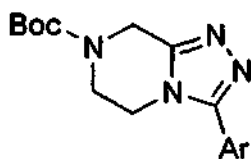
10. Un procedimiento de fabricación del compuesto de Fórmula I de la reivindicación 1:



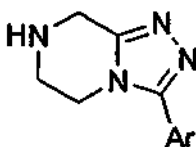
que comprende hacer reaccionar el compuesto



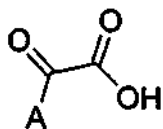
20 con un reactivo seleccionado entre el grupo de Ar-B(OH)_2 y Ar-SnBu_3 en presencia de un catalizador para dar



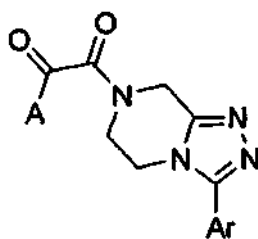
y posteriormente acidificar dicho compuesto en presencia de H^+ para dar



25 y posteriormente hacer reaccionar dicho compuesto con

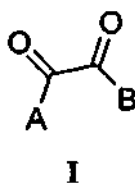


en presencia de TBTU, DEBPT o BOP para dar

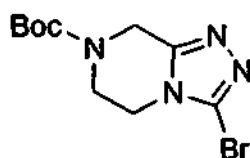


11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho catalizador es paladio.

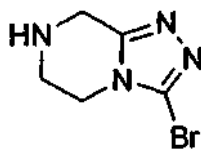
5 12. Un procedimiento de fabricación del compuesto de Fórmula I de la reivindicación 1:



que comprende acidificar el compuesto

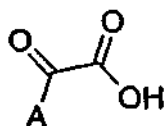


en presencia de H⁺ para dar

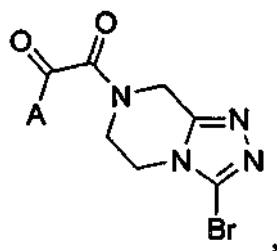


10

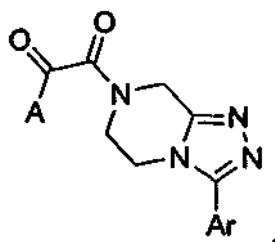
y posteriormente hacer reaccionar dicho compuesto acificado con



en presencia de TBTU, DEBPT o BOP para dar



y posteriormente hacer reaccionar dicho compuesto con un reactivo seleccionado entre el grupo de Ar-B(OH)_2 y Ar-SnBu_3 en presencia de un catalizador para dar



- 5 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicho catalizador es paladio.