



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 642**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03731906 .8**
86 Fecha de presentación : **13.01.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1467970**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Hidroxinaftiridinoncarboxamidas útiles como inhibidores de la integrasa de VIH.**

30 Prioridad: **17.01.2002 US 349775 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US

72 Inventor/es: **Egbertson, Melissa;**
Melamed, Jeffrey, Y.;
Langford, H. Marie y
Young, Steven, D.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 291 642 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

Hidroxi-naftiridinoncarboxamidas útiles como inhibidores de la integrasa de VIH.

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EEUU N° 60/349.775, presentada el 17 de febrero de 2002.

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamidas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, a su síntesis y su uso como inhibidor de la enzima integrasa de VIH. Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para prevenir o tratar la infección por VIH y para tratar, retrasar el inicio o prevenir el SIDA.

Antecedentes de la invención

Un retrovirus denominado virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico de la enfermedad compleja que incluye destrucción progresiva del sistema inmune (síndrome de inmunodeficiencia adquirido; SIDA) y degeneración del sistema nervioso central y periférico. Se conoció previamente a este virus como LAV, HTLV-III, o ARV. Una característica común de la replicación de retrovirus es la inserción por integrasas codificadas por el virus de ADN proviral en el genoma de la célula huésped, una etapa necesaria en la replicación del VIH en células T-linfoides y monocitoides humanas. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en tres etapas: montaje de un complejo nucleoproteico estable con secuencias de ADN viral; escisión de dos nucleótidos desde el extremo 3' del ADN proviral lineal; unión covalente del extremo OH 3' cortado del ADN proviral en un corte escalonado realizado en el sitio blanco del huésped. La cuarta etapa en el procedimiento, la síntesis de reparación del hueco resultante, puede lograrse por medio de enzimas celulares.

La secuenciación de nucleótidos del VIH muestra la presencia de un gen pol en un marco de lectura abierto [Ratner y col., *Nature* 1985, 313: 277]. La similitud de secuencias de aminoácidos proporciona evidencia de que la secuencia de pol codifica la transcriptasa inversa, integrasa y una proteasa del VIH [Toh y col., *EMBO J.* 1985, 4: 1267; Power y col., *Science* 1986, 231: 1567; Pearl y col., *Nature* 1987, 329: 351]. Se ha demostrado que las tres enzimas son esenciales para la replicación del VIH.

Se sabe que algunos compuestos antivirales que actúan como inhibidores de la replicación del VIH son agentes eficaces en el tratamiento del SIDA y de enfermedades similares, incluyendo los inhibidores de transcriptasa inversa tales como azidotimidina (AZT) y efavirenz e inhibidores de proteasas tales como indinavir y nelfinavir. Los compuestos de esta invención son inhibidores de integrasa de VIH e inhibidores de la replicación del VIH. La inhibición de la integrasa *in vitro* y de la replicación del VIH en células es un resultado directo de inhibir la reacción de transferencia de hebras catalizada por la integrasa recombinante *in vitro* en células infectadas con VIH. La ventaja particular de la presente invención es la inhibición altamente específica de la integrasa del VIH y de la replicación del VIH.

Las referencias siguientes son de interés como antecedentes:

Hart, *J. Chem. Soc.* 1954, 1879-1882 describe la aminación, hidroxilación, oxidación y cloración de 1,5-naftiridina.

Oakes y col., *J. Chem. Soc.* 1958, 204-208 describen la preparación de ciertas 1,5-naftiridinas 2,4-disustituidas que incluyen 2,4-dihidroxi-1,5-naftiridina.

McCaustland y col., *J. Heterocyclic Chem.* 1970, 7: 467-473 describen la preparación de 7-cloro-2,4-dihidroxi-1,5-naftiridina.

Buckle y col., *J. Med. Chem.* 1975, 18: 726-732 describen la preparación de 4-hidroxi-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona por nitración directa de la cetoamida correspondiente.

Dunn, *Z. Chem.* 1990, 30: 20-21 describe la preparación de 4-amino-3-etoxicarbonil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona calentando malonato de dietilo, etóxido de sodio, y 3-amino-2-cianopiridina bajo reflujo.

Chen y col., *J. Heterocyclic Chem.* 1993, 30: 909-912 describen la preparación de 4-hidroxi-3-(o-metoxifenil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona sometiendo a reflujo el etiléster del ácido 3-(o-metoxibencilcarbonilamino)piridin-2-carboxílico con etóxido de sodio en benceno.

Zografos y col., *J. Org. Chem.* 2001, 66: 4413-4415 describen la preparación de ciertas 4-hidroxi-1,8-naftiridin-2-onas haciendo reaccionar una pirido[2,3-d][3,1]oxazin-4-ona con el anión de un beta-cetoéster formado por tratamiento con t-BuOK.

El documento US 4.996.213 describe ciertos derivados de 4-amino-3-carboxi-1,5-naftiridina. Se describe que estos derivados tienen propiedades que afectan al sistema nervioso.

El documento US 5.294.620 describe ciertos derivados de 1,6-naftiridin-2-ona que tienen actividad antagonista de angiotensina II.

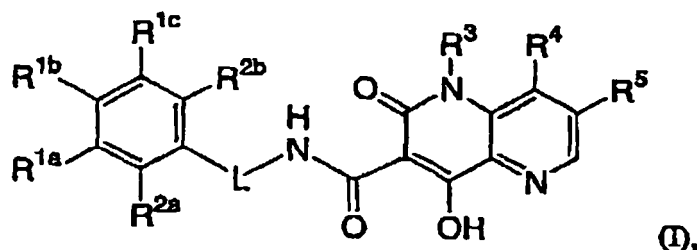
Los documentos WO 96/11198 y WO 96/11199 describen ciertos derivados de 4-hidroxi-1,8-naftiridin-2-ona.

El documento WO 95/00511 describe ciertos derivados de 4-(fenil- o piridil- o pirimidinilamino)-1,5-naftiridina. Se describe que estos derivados son agentes antirreumáticos.

El documento WO 02/30930 (Publicación de Solicitud Internacional N° PCT/US 01/31456, presentada el 9 de octubre de 2001) describe ciertas 8-hidroxi-1,6-naftitidin-7-carboxamidas que son inhibidores de integrasa del VIH útiles, inter alia, para tratar la infección por VIH y el SIDA. El documento WO 98/11073 describe ciertas quinolinas 8-hidroxi-3-sustituidas como agentes antivirales.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a carboxamidas de hidroxinaftiridinona nuevas. Estos compuestos son útiles en la inhibición de integrasa del VIH, en la prevención de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH y en la prevención, tratamiento, y retraso del inicio del SIDA y/o ARC, como compuestos o como sus sales farmacéuticamente aceptables, o como ingredientes de composiciones farmacéuticas, ya sea solos o en combinación con otros antivirales, antiinfecciosos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas de VIH/SIDA. Más particularmente, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I):



en la que

L es un conector que conecta el átomo de carbono del anillo fenilo con el nitrógeno del resto -NH, en la que L es CH₂;

R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son cada uno independientemente -H, halógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

(1) -H,

(2) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido), cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)R^b, N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -N(R^a)SO₂N(R^aR^b),

(3) alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente que es cicloalquilo C₃₋₈, arilo, o heteroarilo, en el que:

(a) el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido), cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, o fenilo;

(b) el arilo es un anillo carbocíclico aromático o un sistema de anillos carbocíclicos aromáticos condensados, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido), cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, alquilo C₁₋₆-C(=O)R^a, -CO₂R^a, alquilo C₁₋₆-CO₂R^a, -OCO₂R^a, alquilo C₁₋₆-OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, alquilo C₁₋₆-S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)SO₂R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)SO₂R^b, -N(R^a)C(=O)R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-N(R^a)SO₂N(R^aR^b), fenilo, alquil C₁₋₆-fenilo, -O-fenilo, alquil C₁₋₆-O-

ES 2 291 642 T3

fenilo, HetA, o alquil C₁₋₆-HetA; en el que cada HetA es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que cada HetA está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido) cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, o -CO₂R^a; y

- (c) el heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos o un sistema de anillos bicíclico heteroaromáticos de 9 ó 10 miembros que contiene desde 1 hasta 6 heteroátomos, en el que los heteroátomos en el heteroarilo se seleccionan independientemente de N, O y S; y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido), cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, alquilo C₁₋₆-C(=O)R^a, -CO₂R^a, alquilo C₁₋₆-CO₂R^a, -OCO₂R^a, alquilo C₁₋₆-OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, alquilo C₁₋₆-S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)SO₂R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)SO₂R^b, -N(R^a)C(=O)R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)CO₂R^b, fenilo, alquil C₁₋₆-fenilo, u oxo;
- (4) -O-alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido), cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S(O)_nR^a, -N(R^a)-CO₂R^b, o -C(=O)N(R^aR^b),
- (5) -OH,
- (6) halo,
- (7) -NO₂,
- (8) -CN,
- (9) -C(=O)R^a,
- (10) -CO₂R^a,
- (11) -S(O)_nR^a,
- (12) -SO₂N(R^aR^b),
- (13) -N(R^aR^b),
- (14) -C(=O)N(R^aR^b),
- (15) -N(R^a)SO₂R^b,
- (16) -OC(=O)N(R^aR^b),
- (17) -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b),
- (18) -N(R^a)-alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b),
- (19) -N(R^a)-C(=O)- alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b),
- (20) -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b),
- (21) -OCO₂R^a,
- (22) -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b),
- (23) -N(R^a)-SO₂-alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b),
- (24) -N(R^a)C(=O)R^b,

(25) $-N(R^a)CO_2R^b$,

(26) $-S$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$, o

5 (27) $-N(SO_2R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$;

R^3 es

10 (1) H,

(2) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido) cada uno de los cuales es independientemente halógeno, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-S(O)_nR^a$, $-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2$ -alquilo $C_{1-6}-N(R^aR^b)$, $N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, o $-G$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$ en el que G es O o S o $N(SO_2R^a)$, con la condición de que ninguno de los siguientes sustituyentes esté unido al carbono en el grupo alquilo C_{1-6} que está unido (es decir, en posición alfa) al nitrógeno del anillo: $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-NO_2$, $-N(R^aR^b)$, $-OC(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b)$, $-OCO_2R^a$, $-N(R^a)-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2$ -alquilo $C_{1-6}-N(R^aR^b)$, $N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)CO_2R^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, o $-G$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$ en el que G es O o $N(SO_2R^a)$,

25 (3) alquilo C_{1-6} sustituido con uno de:

(i) $-R^k$,

30 (ii) $-S(O)_n-R^k$,

(iii) $-S(O)_n$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

(iv) $-C(=O)-R^k$,

35 (v) $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

(vi) $-C(=O)N(R^a)-R^k$, o

40 (vii) $-C(=O)N(R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

(4) alquilo C_{2-6} sustituido con uno de:

(i) $-O-R^k$,

45 (ii) $-O$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

(iii) $-N(R^a)-R^k$,

50 (iv) $-N(R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

(v) $-N(R^a)C(=O)-R^k$,

55 (vi) $-N(R^a)C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

con la condición de que el sustituyente no esté unido al carbono en el grupo alquilo C_{2-6} que está unido (es decir, en posición alfa) al átomo de nitrógeno de anillo,

60 (5) $-S(O)_nR^a$,

(6) $-SO_2N(R^aR^b)$,

(7) alqueno C_{2-6} , opcionalmente sustituido con un sustituyente que es $-C(=O)-N(R^aR^b)$ o $-R^k$,

65 (8) alquino C_{2-5} , opcionalmente sustituido con un sustituyente que es $-CH_2N(R^aR^b)$, $-CH_2OR^a$, o $-R^k$,

ES 2 291 642 T3

(9) $-R^k$,

(10) $-S(O)_n$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

(11) $-N(R^a)C(=O)-R^k$, o

(12) $-N(R^a)C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente

(1) $-H$,

(2) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido) cada uno de los cuales es independientemente halógeno, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-S(O)_nR^a$, $-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2$ -alquilo $C_{1-6}-N(R^aR^b)$, $N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)CO_2R^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, o $-G$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$ en el que G es O o S o $N(SO_2R^a)$,

(3) $-SO_2N(R^aR^b)$, o

(4) alquilo $C_{1-6}-R^m$;

cada R^a y R^b es independientemente $-H$, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo alquilo C_{3-8} ;

R^k es un carbociclo o un heterociclo;

cada R^m es independientemente un carbociclo o un heterociclo;

cada carbociclo es independientemente (i) un anillo monocíclico C_3 a C_8 , saturado o insaturado, (ii) un sistema de anillos bicíclico C_7 a C_{12} , o (iii) un sistema de anillos tricíclico C_{11} a C_{16} , en el que cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de o está condensado con otro anillo o anillos y cada anillo está saturado o insaturado; en el que el carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido), cada uno de los cuales es independientemente

(1) halógeno,

(2) $-OH$,

(3) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido), cada uno de los cuales es independientemente $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-S(O)_nR^a$, $SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)CO_2R^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, fenilo, $-O$ -fenilo, o HetB,

(4) haloalquilo C_{1-6} ,

(5) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,

(6) $-O$ -haloalquilo C_{1-6} ,

(7) $-CN$,

(8) $-NO_2$,

(9) $-N(R^aR^b)$,

(10) $-C(=O)N(R^aR^b)$,

(11) $-C(=O)R^a$,

(12) $-CO_2R^a$,

(13) $-OCO_2R^a$,

ES 2 291 642 T3

- (14) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,
- (15) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$,
- 5 (16) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
- (17) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$,
- 10 (18) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$,
- (19) fenilo,
- (20) -O-fenilo, o
- 15 (21) HetB,

en el que cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que cada HetB está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido) cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , oxo, o $-\text{CO}_2\text{R}^a$;

cada heterociclo es independientemente (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado, de 4 a 8 miembros, (ii) un sistema de anillos bicíclico de 7 a 12 miembros, o (iii) un sistema de anillos tricíclico de 11 a 16 miembros; en el que cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de o está condensado a otro anillo o anillos y cada anillo está saturado o insaturado; el anillo monocíclico, sistema de anillos bicíclico, o sistema de anillos tricíclico contiene desde 1 hasta 6 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y en el que cualquiera de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está(n) opcionalmente oxidado(s), y cualquiera de los heteroátomos está(n) opcionalmente cuaternizado(s); en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido) cada uno de los cuales es independientemente

- (1) halógeno,
- (2) -OH,
- (3) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 6, ó 1 hasta 5, ó 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido), cada uno de los cuales es independientemente -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, fenilo, -O-fenilo, o HetC,
- (4) haloalquilo C_{1-6} ,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
- (6) -O-haloalquilo C_{1-6} ,
- 50 (7) -CN,
- (8) $-\text{NO}_2$,
- 55 (9) $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
- (10) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
- (11) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,
- 60 (12) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
- (13) $-\text{OCO}_2\text{R}^a$,
- 65 (14) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,
- (15) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$,

(16) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,

(17) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$,

(18) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$,

(19) fenilo,

(20) $-\text{O}$ -fenilo,

(21) HetC, o

(22) oxo,

en el que cada HetC es independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que cada HetC está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente desde 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido) cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{O}$ -haloalquilo C_{1-6} , oxo, o $-\text{CO}_2\text{R}^a$, y

cada n es independientemente un número entero igual a 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención y procedimientos para preparar tales composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden usarse en procedimientos para tratar el SIDA, procedimientos para retrasar el inicio del SIDA, procedimientos para prevenir el SIDA, procedimientos para prevenir la infección por VIH, y procedimientos para tratar la infección por VIH.

Se describen además o resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones, otras formas de realización, aspectos y características de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye las 3-carboxamidas de 4-hidroxi-1,5-naftiridin-2-ona de Fórmula (I) anterior. Estos compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores de integrasa de VIH.

Una primera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son cada uno independientemente $-\text{H}$, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , o $-\text{CF}_3$;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una segunda forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^{1a} y R^{1c} son ambos $-\text{H}$; y R^{1b} es $-\text{H}$, halógeno, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la segunda forma de realización, R^{1a} y R^{1c} son ambos $-\text{H}$; y R^{1b} es flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , o $-\text{CF}_3$. En otro aspecto más de la forma de realización anterior, R^{1a} y R^{1c} son ambos $-\text{H}$; y R^{1b} es flúor.

Una tercera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que uno de R^{2a} y R^{2b} es $-\text{H}$, y el otro de R^{2a} y R^{2b} es como originalmente se definió anteriormente;

y todas las otras variables originalmente definidas anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 291 642 T3

Una cuarta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

- (1) -H,
- (2) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -N(R^a)SO₂N(R^aR^b),
- (3) alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente que es cicloalquil C_{3-8} , arilo, o heteroarilo, en el que:
 - (a) el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquil C_{1-4} , o fenilo;
 - (b) el arilo es un anillo carbocíclico aromático o un sistema de anillos carbocíclicos aromáticos condensados, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} , haloalquil C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquil C_{1-4} , -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), alquilo C_{1-4} -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), alquilo C_{1-4} -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, alquilo C_{1-4} -C(=O)R^a, -CO₂R^a, alquilo C_{1-4} -CO₂R^a, -OCO₂R^a, alquilo C_{1-4} -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, alquilo C_{1-4} -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), alquilo C_{1-4} -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)SO₂R^b, alquilo C_{1-4} -N(R^a)SO₂R^b, -N(R^a)C(=O)R^b, alquilo C_{1-4} -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, alquilo C_{1-4} -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂N(R^aR^b), alquilo C_{1-4} -N(R^a)SO₂N(R^aR^b), fenilo, alquil C_{1-4} -fenilo, -O-fenilo, alquil C_{1-4} -O-fenilo, HetA, o alquil C_{1-4} -HetA; en el que cada HetA es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que cada HetA está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , oxo, o -CO₂R^a; y
 - (c) el heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos o un sistema bicíclico de anillos heteroaromáticos de 9 ó 10 miembros que contiene desde 1 hasta 6 heteroátomos, en el que los heteroátomos en el heteroarilo se seleccionan independientemente de N, O y S; y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -N(R^aR^b), alquilo C_{1-4} -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), alquilo C_{1-4} -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, alquilo C_{1-4} -C(=O)R^a, -CO₂R^a, alquilo C_{1-4} -CO₂R^a, -OCO₂R^a, alquilo C_{1-4} -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, alquilo C_{1-4} -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), alquilo C_{1-4} -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)SO₂R^b, alquilo C_{1-4} -N(R^a)SO₂R^b, -N(R^a)C(=O)R^b, alquilo C_{1-4} -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, alquilo C_{1-4} -N(R^a)CO₂R^b, fenilo, alquil C_{1-4} -fenilo, u oxo;
- (4) -O-alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -S(O)_nR^a, -N(R^a)-CO₂R^b, o -C(=O)N(R^aR^b),
- (5) -OH,
- (6) halo,
- (7) -NO₂,
- (8) -CN,
- (9) -C(=O)R^a,
- (10) -CO₂R^a,
- (11) -S(O)_nR^a,
- (12) -SO₂N(R^aR^b),
- (13) -N(R^aR^b),
- (14) -C(=O)N(R^aR^b),
- (15) -N(R^a)SO₂R^b,

- (16) $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 (17) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 5 (18) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-alquilo } \text{C}_{1-6}\text{-C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 (19) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-C}(=\text{O})\text{-alquilo } \text{C}_{1-6}\text{-N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 10 (20) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{-C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 (21) $-\text{OCO}_2\text{R}^a$,
 (22) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 15 (23) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{-SO}_2\text{-alquilo } \text{C}_{1-6}\text{-N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 (24) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$,
 20 (25) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$,
 (26) $-\text{S-alquilo } \text{C}_{1-6}\text{-C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, o
 25 (27) $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^a)\text{-alquilo } \text{C}_{1-6}\text{-C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$

y todas las otras variables originalmente definidas anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una quinta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

- (1) $-\text{H}$,
 35 (2) $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente $-\text{OH}$, $-\text{O-alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, o $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$,
 40 (3) $-\text{CF}_3$,
 (4) $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$ sustituido con uno de cicloalquilo C_{3-6} , arilo, o heteroarilo, en el que:

el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, $-\text{OH}$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-O-alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O-alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{OCF}_3$, o fenilo;

el arilo es fenilo, naftilo, antrilo, o fenantrilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, $-\text{OH}$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-O-alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O-alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, fenilo, $\text{alquil } \text{C}_{1-4}\text{-fenilo}$, $-\text{O-fenilo}$, $\text{alquil } \text{C}_{1-4}\text{-O-fenilo}$, HetA, o $\text{alquil } \text{C}_{1-4}\text{-HetA}$; en el que cada HetA es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que HetA está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O-alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{OCF}_3$, oxo, o $-\text{CO}_2\text{R}^a$; y

el heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, $-\text{OH}$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-O-alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O-alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, $\text{alquilo } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, fenilo, $\text{alquil } \text{C}_{1-4}\text{-fenilo}$, u oxo;

ES 2 291 642 T3

(5) -O-alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -OCF₃, -S(O)_nR^a, o -NH-CO₂R^a, o -C(=O)N(R^aR^b),

(6) -OCF₃,

(7) -OH,

(8) flúor, cloro, o bromo,

(9) -NO₂,

(10) -CN,

(11) -C(=O)R^a,

(12) -CO₂R^a,

(13) -S(O)_nR^a,

(14) -SO₂N(R^aR^b),

(15) -N(R^aR^b),

(16) -C(=O)N(R^aR^b),

(17) -N(R^a)SO₂R^b, o

(18) -N(R^a)C(=O)R^b;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una sexta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

(1) -H,

(2) alquilo C_{1-4} ,

(3) alquilo C_{1-2} sustituido con un sustituyente que es -OH, OCH₃, -CN, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -SR^a, -SO₂R^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, o -N(R^a)SO₂R^b,

(4) -CF₃,

(5) -CH₂-ciclopropilo,

(6) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , -CH₂OCH₃, -CF₃, -O-alquilo C_{1-4} , -OCF₃, -CN, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, o -S(O)_nR^a;

(7) -CH₂-heteroarilo, en el que el heteroarilo es piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o tiadiazolilo; y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , u oxo,

(8) -O-alquilo C_{1-4} ,

(9) -OCF₃,

(10) -OH

(11) flúor, cloro, o bromo,

(12) -NO₂,

- (13) -CN,
 (14) -C(=O)R^a,
 5 (15) -CO₂R^a,
 (16) -S(O)_nR^a,
 (17) -SO₂N(R^aR^b),
 10 (18) -N(R^aR^b),
 (19) -C(=O)N(R^aR^b),
 15 (20) -N(R^a)SO₂R^b, o
 (21) -N(R^a)C(=O)R^b;

y todas las otras variables definidas originalmente;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de cada una de las formas de realización quinta y sexta, cada R^a y R^b es independientemente -H o alquilo C₁₋₄. En otro aspecto de cada una de las formas de realización quinta y sexta, uno de R^{2a} y R^{2b} es -H, y el otro de R^{2a} y R^{2b} es como se definió en la forma de realización.

Una séptima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

- (1) -H,
 (2) alquilo C₁₋₄,
 35 (3) -CF₃,
 (4) flúor, cloro, o bromo,
 40 (5) -SO₂-alquilo C₁₋₄,
 (6) -S-alquilo C₁₋₄,
 (7) -SO₂N-(alquilo C₁₋₄)₂,
 45 (8) -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
 (9) -NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
 50 (10) -N-(alquil C₁₋₄)SO₂-alquilo C₁₋₄,
 (11) -NHC(=O)- alquilo C₁₋₄,
 (12) -N-(alquil C₁₋₄)C(=O)- alquilo C₁₋₄, o
 55 (13) -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄);

y todas las otras variables definidas originalmente;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una octava forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente uno de los grupos (1) a (12) como se definieron en la séptima forma de realización; y todas las otras variables definidas originalmente.

ES 2 291 642 T3

En un aspecto de cada una de las formas de realización séptima y octava, uno de R^{2a} y R^{2b} es -H, y el otro de R^{2a} y R^{2b} es como se definió en la forma de realización. En un aspecto de la séptima forma de realización, uno de R^{2a} y R^{2b} es -H, y el otro de R^{2a} y R^{2b} es:

- (1) -H,
- (2) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
- (3) $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
- (4) $-\text{S}-\text{CH}_3$, o
- (5) $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

En un aspecto de la octava forma de realización, uno de R^{2a} y R^{2b} es -H, y el otro de R^{2a} y R^{2b} es:

- (1) -H,
- (2) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
- (3) $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
- (4) $-\text{S}-\text{CH}_3$,
- (5) $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
- (6) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$.

Una novena forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^3 es:

- (1) H,
- (2) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)$ -alquilo C_{1-4} - $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)$ - $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-4} - $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ - $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)$ - $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)$ - SO_2 -alquilo C_{1-4} - $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, o -G-alquilo C_{1-4} - $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$ en el que G es O o S o $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^a)$, con la condición de que ninguno de los siguientes sustituyentes esté unido al carbono en el grupo alquilo C_{1-6} que está unido al nitrógeno del anillo: -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)$ -alquilo C_{1-6} - $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)$ - $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} - $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ - $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)$ - $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)$ - SO_2 -alquilo C_{1-6} - $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, o -G-alquilo C_{1-6} - $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$ en el que G es O o $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^a)$,
- (3) alquilo C_{1-6} sustituido con uno de:
 - (i) $-\text{R}^k$,
 - (ii) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^k$,
 - (iii) $-\text{S}(\text{O})_n$ -alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{R}^k$,
 - (iv) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$,
 - (v) $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{R}^k$,
 - (vi) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^k$, o
 - (vii) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)$ -alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{R}^k$,
- (4) alquilo C_{2-6} sustituido con uno de:
 - (i) $-\text{O}-\text{R}^k$,
 - (ii) -O-alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{R}^k$,

ES 2 291 642 T3

- (iii) $-N(R^a)-R^k$,
- (iv) $-N(R^a)$ -alquilo $C_{1-4}-R^k$,
- (v) $-N(R^a)C(=O)-R^k$,
- (vi) $-N(R^a)C(=O)$ -alquilo $C_{1-4}-R^k$,

con la condición de que el sustituyente no esté unido al carbono en el grupo alquilo C_{1-6} que está unido al átomo de nitrógeno de anillo,

- (5) $-S(O)_nR^a$,
- (6) $-SO_2N(R^aR^b)$,
- (7) alqueno C_{2-4} , opcionalmente sustituido con un sustituyente que es $-C(=O)-N(R^aR^b)$ o $-R^k$,
- (8) alquino C_{2-4} , opcionalmente sustituido con un sustituyente que es $-CH_2N(R^aR^b)$, $-CH_2OR^a$, o $-R^k$,
- (9) $-R^k$,
- (10) $-S(O)_n$ -alquilo $C_{1-4}-R^k$,
- (11) $-N(R^a)C(=O)-R^k$, o
- (12) $-N(R^a)C(=O)$ -alquilo $C_{1-4}-R^k$;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una décima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^3 es:

- (1) $-H$,
- (2) alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con un sustituyente que es $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-CN$, $-N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-OC(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)CH_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-S(O)_nR^a$, $-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)CO_2R^b$, $-N(R^a)-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2CH_2N(R^aR^b)$, o $-N(R^a)SO_2R^b$,

con la condición de que ninguno de los siguientes sustituyentes esté unido al carbono en el grupo alquilo C_{1-4} que está unido al nitrógeno de anillo: $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-N(R^aR^b)$, $-OC(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-C(=O)-CH_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)CO_2R^b$, $-N(R^a)-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2-CH_2N(R^aR^b)$, o $-N(R^a)SO_2R^b$,

- (3) alquilo $C_{1-4}-R^k$,
- (4) alquilo $C_{1-4}-C(=O)-R^k$, o
- (5) $-CH_2$ -alquilo $-N(R^a)-C(=O)-R^k$, con la condición de que el sustituyente no esté unido al carbono en el grupo alquilo C_{2-4} que está unido al nitrógeno de anillo;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una undécima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^3 es:

- (1) $-H$,
- (2) alquilo C_{1-4} ,
- (3) $-(CH_2)_{2-3}-O$ -alquilo C_{1-4} ,

ES 2 291 642 T3

- (4) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- 5 (6) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- (7) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- (8) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- 10 (9) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- (10) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CO}_2-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$,
- 15 (11) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{S}(\text{O})_n-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$,
- (12) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- (13) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})-\text{CO}_2-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$,
- 20 (14) $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- (15) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
- 25 (16) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})-\text{SO}_2-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$,
- (17) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^k$,
- 30 (18) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$, o
- (19) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$;

y todas las otras variables definidas originalmente;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una duodécima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^k es:

- 40 (i) cicloalquilo C_{3-8} ,
- (ii) arilo seleccionado de fenilo y naftilo, en el que el arilo opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O-
- 45 alquilo C_{1-4} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -CN, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, fenilo, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -fenilo, HetB, o $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -HetB;
- 50 (iii) un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , oxo, fenilo, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -fenilo, HetC, o $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -HetC, o
- 55 (iv) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , -O- alquilo C_{1-4} , fenilo, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -fenilo, HetC, o $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -HetC;

60 y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la duodécima forma de realización, R^3 es como se definió en la novena forma de realización. En otro aspecto de la duodécima forma de realización, R^3 es como se definió en la décima forma de realización. En otro aspecto más de la duodécima forma de realización, R^3 es como se definió en la undécima forma de realización.

ES 2 291 642 T3

Una decimotercera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^k es:

- (i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , o -O-haloalquilo C_{1-4} ,
- (ii) un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} u oxo, o
- (iii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , o -O- alquilo C_{1-4} ;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la decimotercera forma de realización, R^3 es como se definió en la novela forma de realización. En otro aspecto de la decimotercera forma de realización, R^3 es como se definió en la décima forma de realización. En otro aspecto más de la decimotercera forma de realización, R^3 es como se definió en la undécima forma de realización.

Una decimocuarta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R_k es:

- (i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , -CF₃, -O- alquilo C_{1-4} , o -OCF₃;
- (ii) un anillo heterocíclico saturado seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tiazinanilo, tiadiazinanilo, y dioxanilo; en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} u oxo; o
- (iii) un anillo heteroaromático seleccionado del grupo constituido por piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo; en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , o -O- alquilo C_{1-4} ;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la decimocuarta forma de realización, R^3 es como se definió en la novena forma de realización. En otro aspecto de la decimocuarta forma de realización, R^3 es como se definió en la décima forma de realización. En otro aspecto más de la decimocuarta forma de realización, R^3 es como se definió en la undécima forma de realización.

Una decimoquinta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que cada uno de R^4 y R^5 es independientemente:

- (1) -H,
- (2) -alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -OC(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-alquilo C_{1-4} -C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-C(=O)-alquilo C_{1-4} -N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), C(=O)R^a, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)SO₂-alquilo C_{1-4} -N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -G-alquilo C_{1-4} -C(=O)N(R^aR^b) en el que G es O o S o N(SO₂R^a),
- (3) -SO₂N(R^aR^b), o
- (4) alquilo C_{1-6} -R^m;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 291 642 T3

Una decimosexta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente:

- (1) -H,
 - (2) alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con un sustituyente que es -CN, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), o -N(R^a)SO₂R^b, o
 - (3) alquilo C₁₋₄-R^m;
- y todas las otras variables definidas originalmente;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una decimoséptima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente:

- (1) -H,
 - (2) alquilo C₁₋₄,
 - (3) -(CH₂)₁₋₃-N(alquilo C₁₋₄)₂,
 - (4) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
 - (5) -(CH₂)₁₋₃-CO₂-alquilo C₁₋₄,
 - (6) -(CH₂)₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄,
 - (7) -(CH₂)₁₋₃-SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
 - (8) -(CH₂)₁₋₃-N(alquilo C₁₋₄)-SO₂-alquilo C₁₋₄, o
 - (9) -(CH₂)₁₋₃-R^m;
- y todas las otras variables definidas originalmente;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una decimooctava forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R⁴ y R⁵ son ambos -H;

- y todas las otras variables definidas originalmente;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una decimonovena forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que cada R^m es independientemente:

- (i) cicloalquilo C₃₋₈,
- (ii) arilo seleccionado de fenilo y naftilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -O-haloalquilo C₁₋₄, -CN, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, -(CH₂)₁₋₂-O-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-O-haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₂-CN, -(CH₂)₁₋₂-N(R^aR^b), -(CH₂)₁₋₂-C(=O)N(R^aR^b), -(CH₂)₁₋₂-C(=O)R^a, -(CH₂)₁₋₂-CO₂R^a, -(CH₂)₁₋₂-S(O)_nR^a, -(CH₂)₁₋₂-SO₂N(R^aR^b), -(CH₂)₁₋₂-N(R^a)C(=O)R^b, -(CH₂)₁₋₂-N(R^a)CO₂R^b, -(CH₂)₁₋₂-N(R^a)SO₂R^b, fenilo, -(CH₂)₁₋₂-fenilo, HetB, o -(CH₂)₁₋₂-HetB;
- (iii) un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, oxo, fenilo, -(CH₂)₁₋₂-fenilo, HetC, o -(CH₂)₁₋₂-HetC, o

ES 2 291 642 T3

- (iv) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , -O- alquilo C_{1-4} , fenilo, $-(CH_2)_{1-2}$ -fenilo, HetC, o $-(CH_2)_{1-2}$ -HetC;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la decimonovena forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimoquinta forma de realización. En otro aspecto más de la decimonovena forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimosexta forma de realización. En otro aspecto más de la decimonovena forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimoséptima forma de realización.

Una vigésima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que cada R^m es independientemente:

(i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , o -O-haloalquilo C_{1-4} ,

(ii) un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} u oxo, o

(iii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , o -O- alquilo C_{1-4} ;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la vigésima forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimoquinta forma de realización. En otro aspecto de la vigésima forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimosexta forma de realización. En otro aspecto más de la vigésima forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimoséptima forma de realización.

Una vigesimoprimera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^m es:

(i) fenilo que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-4} , o $-OCF_3$;

(ii) un anillo heterocíclico saturado seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tiazinanilo, tiadiazinanilo, y dioxanilo; en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} u oxo; o

(iii) un anillo heteroaromático seleccionado por el grupo constituido por piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo; en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , o -O-alquilo C_{1-4} ;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la vigesimoprimera forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimoquinta forma de realización. En otro aspecto de la vigesimoprimera forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimosexta forma de realización. En otro aspecto más de la vigesimoprimera forma de realización, R^4 y R^5 son cada uno como se definieron en la decimoséptima forma de realización.

ES 2 291 642 T3

Una vigesimosegunda forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que cada R^a y R^b es independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la vigesimosegunda forma de realización, cada R^a y R^b es independientemente -H, metilo, o etilo. En otro aspecto de la vigesimosegunda forma de realización, cada R^a y R^b es independientemente -H o metilo. En otro aspecto más de la vigesimosegunda forma de realización, cada R^a y R^b es metilo.

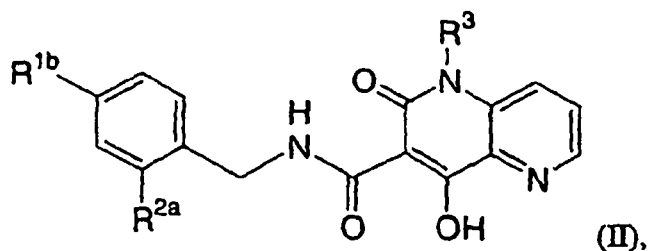
Una vigesimotercera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que cada R^a y R^b es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ;

y todas las otras variables definidas originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la vigesimotercera forma de realización, cada R^a y R^b es independientemente -H, metilo, etilo, o ciclopropilo. En otro aspecto de la vigesimotercera forma de realización, cada R^a y R^b es independientemente -H, metilo, o ciclopropilo.

Una primera clase de compuestos de la presente invención incluye cualquier compuesto de Fórmula (II):



en la que:

R^{1b} es -H, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , o $-CF_3$;

R^{2a} es:

- (1) -H,
- (2) alquilo C_{1-4} ,
- (3) $-CF_3$,
- (4) flúor, cloro, o bromo,
- (5) $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- (6) $-S$ -alquilo C_{1-4} ,
- (7) $-SO_2N(R^aR^b)$,
- (8) $-N(R^a)SO_2$ -alquilo C_{1-4} , o
- (9) $-C(=O)N(R^aR^b)$;

ES 2 291 642 T3

R³ es:

(1) -H,

(2) alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con un sustituyente que es -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -OC(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)CH₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂CH₂N(R^aR^b), o -N(R^a)SO₂R^b,

con la condición de que ninguno de los siguientes sustituyentes esté unido al carbono en el grupo alquilo C₁₋₄ que está unido al nitrógeno de anillo: -O-alquilo C₁₋₄, -N(R^aR^b), -OC(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-C(=O)-CH₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂-CH₂N(R^aR^b), o -N(R^a)SO₂R^b,

(3) alquilo C₁₋₄-R^k,

(4) alquilo C₁₋₄-C(=O)-R^k, o

(5) alquilo C₂₋₄-N(R^a)-C(=O)-R^k, con la condición de que el sustituyente no esté unido al carbono del grupo alquilo C₂₋₄ que está unido al nitrógeno de anillo;

en el que R^k es:

(i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, o -O-haloalquilo C₁₋₄,

(ii) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heterátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₄ u oxo, o

(iii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄;

cada R^a y R^b es independientemente -H o alquilo C₁₋₄; y

n es un número entero igual a cero, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una segunda clase de compuestos de la presente invención incluye cualquier compuesto de Fórmula (II), en el que:

R^{1b} es flúor, cloro, bromo, metilo, o etilo;

R^{2a} es:

(1) -H.

(2) metilo o etilo,

(3) flúor,

(4) -SO₂-alquilo C₁₋₄,

(5) -S-alquilo C₁₋₄,

(6) -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂,

(7) -NHSO₂-alquilo C₁₋₄,

(8) -N(alquilo C₁₋₄)SO₂-alquilo C₁₋₄, o

(9) -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄);

R³ es:

- (1) -H,
- (2) alquilo C₁₋₄,
- (3) -(CH₂)₂₋₃-O-alquilo C₁₋₄,
- (4) -(CH₂)₂₋₃-N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (5) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (6) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (7) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)C(=O)-C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (8) -(CH₂)₁₋₃-CO₂-alquilo C₁₋₄,
- (9) -(CH₂)₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄,
- (10) -(CH₂)₁₋₃-SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (11) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)-SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (12) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (13) -(CH₂)₁₋₃-R^k,
- (14) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-R^k, o
- (15) -(CH₂)₂₋₃-N(R^a)-C(=O)-R^k;

en el que R^k es:

- (i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, o -O-haloalquilo C₁₋₄,
- (ii) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₄ u oxo,
- (iii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄; y

n es un número entero igual a cero, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una tercera clase de compuestos de la presente invención incluye cualquier compuesto de Fórmula (II) como se definió en la segunda clase, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, excepto en que R^{2a} no es -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄).

Una cuarta clase de compuestos de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), en la que:

R^{1b} es flúor;

R^{2a} es:

- (1) -H,
- (2) flúor,

ES 2 291 642 T3

- (3) $-\text{SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$,
 (4) $-\text{S-alquilo C}_{1-4}$,
 5 (5) $-\text{SO}_2\text{N(alquilo C}_{1-4})_2$,
 (6) $-\text{NHSO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$,
 (7) $-\text{N(alquil C}_{1-4})\text{SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$, o
 10 (8) $-\text{C(=O)NH(alquilo C}_{1-4})$;

R^3 es:

- (1) $-\text{H}$,
 (2) alquilo C_{1-4} ,
 20 (3) $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{-O-alquilo C}_{1-4}$,
 (4) $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{-N(alquilo C}_{1-2})_2$,
 (5) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-C(=O)N(alquilo C}_{1-2})_2$,
 25 (6) $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{-N(alquil C}_{1-2})\text{C(=O)N(alquilo C}_{1-2})_2$,
 (7) $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{-N(alquil C}_{1-2})\text{C(=O)-C(=O)N(alquilo C}_{1-2})_2$,
 30 (8) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-S(O)}_n\text{-alquilo C}_{1-2}$,
 (9) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-SO}_2\text{N(alquilo C}_{1-2})_2$,
 (10) $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{-N(alquil C}_{1-2})\text{-SO}_2\text{N(alquilo C}_{1-2})_2$,
 35 (11) $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{-N(alquil C}_{1-2})\text{-SO}_2\text{-alquilo C}_{1-2}$,
 (12) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-R}^k$, o
 40 (13) $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-C(=O)-R}^k$;

en el que R^k es:

- (i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-\text{O-alquilo C}_{1-4}$, o $-\text{O-haloalquilo C}_{1-4}$,
 45
 (ii) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} u oxo,
 50 o
 (iii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , o $-\text{O-alquilo C}_{1-4}$; y
 55

n es un número entero igual a cero, 1 ó 2;

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una quinta clase de compuestos de la presente invención incluye cualquier compuesto de Fórmula (II) como se definió en la cuarta clase, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, excepto en que R^{2a} no es $-\text{C(=O)NH}$ (alquilo C_{1-4}).
 65

En una característica de cada una de las clases anteriores, R^k es:

- (i) fenilo que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, -CF₃, -O-alquilo C₁₋₄, o -OCF₃;
- (ii) un anillo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tiazinanilo, tiadiazinanilo, y dioxanilo; en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₄ u oxo; o
- (iii) un anillo heteroaromático seleccionado del grupo constituido por piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo; en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄.

Debe entenderse que otras formas de realización de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de Fórmula I en los que cada uno de dos o tres o más de L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b, R^k y R^m están independientemente definidos según su definición en una de las formas de realización o un aspecto de las mismas como se estableció anteriormente, o según su definición en una de las clases anteriores establecidas anteriormente o una subclase o característica de las mismas. Cualquiera y todas las combinaciones posibles de estas variables en la Fórmula I son otras formas de realización dentro del alcance de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo constituido por

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-[2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil]-N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-[2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil]-N-(4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-N-[4-fluorobencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-N-[4-fluoro-2-(metiltio)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-[metil(metilsulfonyl)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-[2-[metil(metilsulfonyl)amino]etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-[(1,1-Dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]-N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-(2-metilsulfonyl)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-etil-N-[4-fluoro-2-(metiltio)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-etil-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletal)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

ES 2 291 642 T3

1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-bencil-n-[4-fluoro-2-[(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-{2-[[[(dimetilamino)-2-sulfonyl](metil)amino]etil]-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-1-{2-[[[(dimetilamino)carbonil](metil)-amino]etil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

1-bencil-N-{4-fluoro-2-[(metilamino)carbonil]bencil}-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-ilet)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otras formas de realización de la presente invención incluyen las siguientes:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(b) Una composición farmacéutica que comprende el producto preparado combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(c) La composición farmacéutica de (a) o (b), que además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de tratamiento de infección por VIH/SIDA seleccionado del grupo constituido por agentes antivirales de VIH/SIDA, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.

(d) La composición farmacéutica de (c), en la que el agente de tratamiento de infección por VIH/SIDA es un antiviral seleccionado del grupo constituido por inhibidores de proteasas de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH.

(e) Una combinación útil para inhibir la integrasa de VIH, para tratar o prevenir la infección por VIH, o para prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA, que es una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de tratamiento de infección por VIH/SIDA seleccionado del grupo constituido por agentes antivirales de VIH/SIDA, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.

(f) La combinación de (e), en la que el agente de tratamiento de infección por VIH/SIDA es un antiviral seleccionado del grupo constituido por inhibidores de proteasas de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH.

La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención (i) para uso en, (ii) para uso como un medicamento para, o (iii) para uso en la preparación de un medicamento para (a) inhibir la proteasa de VIH, (b) prevenir o tratar la infección por VIH, o (c) prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA. En estos usos, los compuestos de la presente invención pueden opcionalmente usarse en combinación con uno o más agentes de tratamiento de VIH/SIDA seleccionados de agentes antivirales de VIH/SIDA, agentes antiinfecciosos, e inmunomoduladores.

Otras formas de realización de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas y combinaciones establecidas anteriormente en (a)-(f) y los usos establecidos en el párrafo precedente, en las que el compuesto de la presente invención usado en las mismas es un compuesto de una de las formas de realización, aspectos, clases, o características de los compuestos descritos anteriormente. En todas estas formas de realización, el compuesto puede opcionalmente usarse en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en este documento, el término “alquilo C₁₋₆” o (“alquilo C₁-C₆”) significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono e incluyen todos los isómeros de hexilalquilos y

fenilalquilos así como también n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. “Alquilo C₁₋₄” significa n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término “-alquilo C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo C₁ hasta C₆ lineal o ramificado como se definió recientemente que es bivalente. Como alternativa puede denominarse como “alquileo C₁₋₆” o “alcanediilo C₁₋₆”. Una clase de alquileños de particular interés con respecto a la invención es -(CH₂)₁₋₆-, y subclases de particular interés incluyen -(CH₂)₁₋₄-, -(CH₂)₁₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-, y -CH₂-.

El término “C₀” como se usa en expresiones tales como “alquilo C₀₋₆” significa un enlace covalente directo.

El término “alqueno C₂₋₆” (o “alqueno C₂-C₆”) significa grupos alqueno de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono e incluyen todos los isómeros de hexeno y penteno así como también 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y etenilo (o vinilo). Términos similares tales como “alqueno C₂₋₄” tienen significado análogo.

El término “alquino C₂₋₅” (o “alquino C₂-C₅”) significa grupos alquino de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 5 átomos de carbono e incluye a todos los isómeros de pentino así como también 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y etinilo (o acetileno). Términos similares tales como “alquino C₂₋₄” tienen un significado análogo.

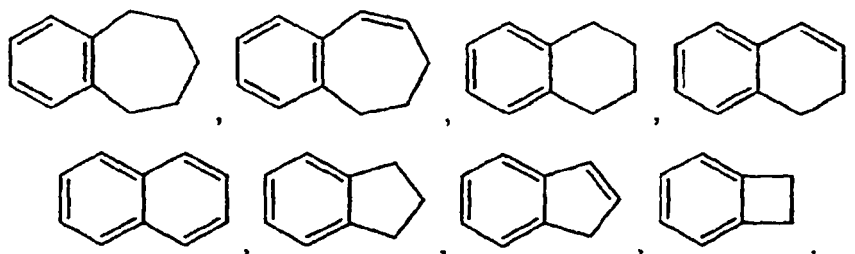
El término “cicloalquilo C₃₋₈” (o “cicloalquilo C₃-C₈”) significa un anillo cíclico de un alcano que tiene de tres a ocho átomos de carbono en total (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo). Términos similares tales como “cicloalquilo C₃₋₆” tienen un significado análogo.

El término “halógeno” (o “halo”) se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “haloalquilo C₁₋₆” (que como alternativa puede denominarse como “haloalquilo C₁-C₆” o “alquilo C₁-C₆ halogenado”) significa un grupo alquilo C₁ a C₆ lineal o ramificado como se definió anteriormente con uno o más sustituyentes halógeno. El término “haloalquilo C₁₋₄” tiene significado análogo. El término “fluoroalquilo C₁₋₆” tiene significado análogo excepto en que los sustituyentes halógeno están restringidos a flúor. Los fluoroalquilos adecuados incluyen las series (CH₂)₀₋₄CF₃ (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.).

El término “carbociclo” (y variaciones del mismo tales como “carbocíclico” o “carbociclilo”) como se usa en este documento se refiere a (i) un anillo monocíclico C₃ a C₈, saturado o insaturado, (ii) un sistema de anillos C₇ a C₁₂ bicíclico, o (iii) un sistema de anillos C₁₁ a C₁₆ tricíclico, en el que cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de o está condensado con el otro anillo o anillos y cada anillo está saturado o insaturado. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que de como resultado un compuesto estable. Cuando el anillo carbocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo que de como resultado una estructura química estable.

Los carbociclos bicíclicos condensados son una subserie de carbociclos; es decir, el término “carbociclo bicíclico condensado” se refiere generalmente a un sistema de anillos bicíclicos C₇ a C₁₂ en el que cada anillo está saturado o insaturado y cada uno de los anillos del sistema de anillos comparten dos átomos de carbono adyacentes. Carbociclos tricíclicos condensados tiene significado análogo. Una subserie de carbociclos bicíclicos condensados son aquellos carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo benceno y el otro anillo está saturado o insaturado, con unión por medio de cualquier átomo de carbono que de como resultado un compuesto estable. Los ejemplos representativos de esta subserie incluyen los siguientes:



Los grupos arilo forman una subserie de carbociclos; es decir, el término “arilo” como se usa en este documento se refiere a un anillo carbocíclico aromático o un sistema de anillos carbocíclicos aromáticos condensados. El sistema de anillos condensados contiene dos o más anillos carbocíclicos en los que cada anillo comparte dos átomos de carbono adyacentes con al menos otro anillo. El grupo arilo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que de como resultado un compuesto estable.

Una subserie de grupos arilo particularmente adecuada para uso en la presente invención (por ejemplo, en la definición de R^{2a} o R^{2b}, cuando R^{2a} o R^{2b} es alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo) incluye aquellos seleccionados de fenilo,

naftilo, antrilo, y fenantrilo. Otra subserie particularmente adecuada de grupos arilo es fenilo y naftilo. Otra subserie más particularmente adecuada de grupos arilo es fenilo *per se*.

Una subserie de carbociclos particularmente adecuada para uso en la presente invención (por ejemplo, en la definición de R^k o R^m) incluye cualquier carbociclo q cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, naftilo, antrilo, o fenantrilo. Otra subserie particularmente adecuada incluye cualquier carbociclo que es cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, o naftilo. Otra subserie más particularmente adecuada es fenilo y naftilo, y aún otra es fenilo *per se*.

El término “heterociclo” (y variaciones del mismo tales como “heterocíclico” o “heterociclilo”) se refiere a (i) un anillo monocíclico, saturado o insaturado de 4 a 8 miembros, (ii) un sistema de anillos bicíclico de 7 a 12 miembros, o (iii) un sistema de anillos tricíclico de 11 a 16 miembros; en el que cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de o está condensado con el otro anillo o anillos y cada anillo está saturado o insaturado, y el anillo monocíclico, el sistema de anillos bicíclico, o el sistema de anillos tricíclico contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, desde 1 hasta 6 heteroátomos, desde 1 hasta 5 heteroátomos, o desde 1 hasta 4 heteroátomos) seleccionados independientemente de N, O y S y un equilibrio de átomos de carbono (el anillo monocíclico contiene típicamente al menos un átomo de carbono y los sistemas de anillos contienen típicamente al menos dos átomos de carbono); y en el que cualquiera de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado, y cualquiera de los heteroátomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula por medio de cualquier heteroátomo o átomo de carbono en el anillo, a condición de que los sustituyentes puedan estar unidos a cualquier átomo del anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, a condición de que el resultado sea una estructura química estable.

Los heterociclos saturados forman una subserie de los heterociclos; es decir, el término “heterocíclico saturado” se refiere generalmente a un heterociclo como se definió anteriormente en el que el sistema de anillos completo (ya sea mono o policíclico) está saturado. El término “anillo heterocíclico saturado” se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que está constituido por átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Los ejemplos representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepanilo

(es decir , ),

pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), tiazinanilo

(por ejemplo, 1,2-tiazinanilo ),

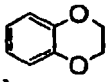
Tiadiazinanilo

(por ejemplo, 1,2,6-tiadiazinanilo ),

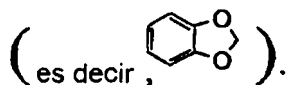
Y dioxanilo.

Los heteroaromáticos forman otra subserie de los heterociclos; es decir, el término “heteroaromático” (alternativamente “heteroarilo”) se refiere generalmente a un heterociclo como se definió anteriormente en el que el sistema de anillos completo (ya sea mono o policíclico) es un sistema de anillos aromático. El término “anillo heteroaromático” se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que está constituido por átomos de carbono y uno o más (por ejemplo, desde 1 hasta 4) heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Los ejemplos representativos de anillos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo (otiofenilo), tiazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo.

Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenczo-1,4-dioxinilo

(es decir , ),

y benzo-1,3-dioxolilo



Los ejemplos representativos de heterociclos tricíclicos incluyen fenotiazinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, tetra-hidro-beta-carbolinilo, acridinilo, fenazinilo, y fenoxazinilo.

Una subserie de heterociclos particularmente adecuada para uso en la presente invención (por ejemplo, en la definición de R^k o R^m) incluye cualquier heterociclo que sea (i) un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o (ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Otra subserie particularmente adecuada incluye cualquier heterociclo que sea (i) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, o (ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Otra subserie más particularmente adecuada incluye cualquier heterociclo que sea (i) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, o (ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Otra subserie más particularmente adecuada incluye cualquier heterociclo que sea (i) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, o (ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 átomos de N.

Una subserie de grupos heteroarilo particularmente adecuada para uso en la presente invención (por ejemplo, en la definición de R^{2a} o R^{2b} , cuando R^{2a} o R^{2b} es alquilo C_{1-6} sustituido con heteroarilo) incluye cualquier heteroarilo que sea un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos o un sistema de anillos heteroaromáticos bicíclico que contiene desde 1 hasta 6 heteroátomos, en el que los heteroátomos en el heteroarilo se seleccionan independientemente de N, O y S. Otra subserie particularmente adecuada de grupos arilo incluye cualquier heteroarilo que sea un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos. Otra subserie más particularmente adecuada de grupos heteroarilo incluye cualquier heteroarilo que es piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o tiadiazolilo.

A menos que se establezca expresamente lo contrario, un anillo “insaturado” es un anillo total o parcialmente insaturado. Por ejemplo, un “carbociclo C_6 monocíclico insaturado” se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno, y benceno.

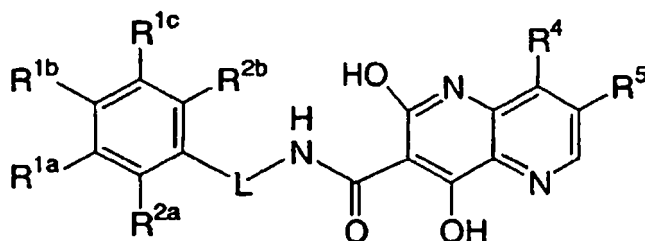
A menos que se establezca lo contrario, se incluyen todos los intervalos citados en este documento. Por ejemplo, un heterociclo descrito como conteniendo desde “1 hasta 4 heteroátomos” significa que el heterociclo puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos.

Cuando una variable (por ejemplo, R^a , R^b , o R^m) se presenta más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I o en cualquier otra fórmula que representa o describe compuestos de la invención, su definición en cada presentación es independiente de su definición en cualquier otra presentación. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

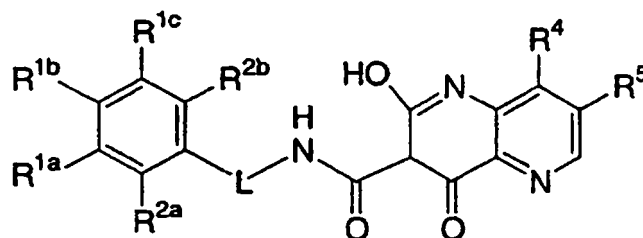
El término “sustituido” (por ejemplo, como en “arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes...”) incluye mono- y polisustitución por un sustituyente dado hasta el punto en que tal sustitución simple o múltiple (incluyendo sustitución múltiple en el mismo sitio) esté químicamente permitida.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden presentarse, excepto cuando se indique específicamente, como mezclas de estereoisómeros o como diastereómeros o enantiómeros individuales, estando todas las formas isoméricas incluidas en la presente invención.

Pueden también presentarse compuestos de Fórmula I en los que $R^3 = H$ como tautómeros de los mismos. Los tautómeros incluyen, pero no se limitan a:



Y



Se entiende que la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de hidroxinaftiridinona abarcados por la Fórmula I, tanto solos como en mezclas.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de integrasa de VIH, en la prevención o tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en la prevención, tratamiento o retraso en el inicio de afecciones patológicas posteriores tales como el SIDA. Se define que la prevención del SIDA, el tratamiento del SIDA, el retraso del inicio del SIDA, o la prevención o tratamiento de la infección por VIH incluyen, pero no se limitan al tratamiento de una gran variedad de estados de la infección por VIH: SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), sintomático y asintomático, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de la infección por VIH tras una sospecha de exposición pasada al VIH por medios tales como transfusión de sangre, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazos accidentales con agujas, o exposición a sangre de pacientes durante una cirugía.

Los compuestos de esta invención son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de selección para compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para aislar mutantes de enzimas, que son excelentes herramientas de selección para compuestos antivirales más potentes. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer y determinar el sitio de unión de otros antivirales a la integrasa de VIH, por ejemplo, por inhibición competitiva. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son productos comerciales que se venden para estos fines.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto de origen y que no es indeseable biológicamente ni de otra manera (por ejemplo, no es tóxica ni dañina para el receptor de la misma). Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o ácido benzoico. Cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o de magnesio), y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. También, en el caso de estar presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, pueden usarse ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.

Para el fin de prevenir o tratar la infección por VIH o prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA, pueden administrarse los compuestos de la presente invención por vía oral, parenteral (que incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión), por inhalación con vaporizadores, o por vía rectal, en la forma de monodosis o de una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, convencionales, no tóxicos.

El término "administración" y las variantes del mismo (por ejemplo, "administrando" un compuesto) en referencia al compuesto de la invención significa proporcionar el compuesto al individuo que necesita tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes activos (por ejemplo, agentes antivirales útiles para tratar la infección por VIH o el SIDA), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen la provisión simultánea y secuencial del compuesto y otros agentes.

Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también a cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinar los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Se entiende por "farmacéuticamente aceptable" que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles unos con otros y no deben ser dañinos para el receptor de la misma.

El término "sujeto" (que como alternativa puede denominarse en este documento como "paciente") como se usa en este documento se refiere a un animal, de preferencia a un mamífero, de más preferencia a un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

ES 2 291 642 T3

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en este documento significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad tratada. Cuando se administra el compuesto activo (por ejemplo, el ingrediente activo) como una sal, las referencias a la cantidad de ingrediente activo son referencias a la forma de ácido libre o base libre del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de suspensiones, comprimidos o cápsulas administrables por vía oral, vaporizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles o en la forma de supositorios. Estas composiciones pueden prepararse por medio de procedimientos y contienen excipientes bien conocidos en la técnica. Los procedimientos e ingredientes adecuados están descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990, que se incorpora en su totalidad en este documento por referencia.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral en un intervalo de dosificación de 0,001 hasta 1000 mg/kg de peso corporal del mamífero (por ejemplo, ser humano) por día en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación de preferencia es desde 0,01 hasta 500 mg/kg de peso corporal por día por vía oral en una dosis única o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación de preferencia es desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal por día por vía oral en dosis única o en dosis divididas. Para la administración oral, pueden proporcionarse las composiciones en la forma de comprimidos o cápsulas que contienen desde 1,0 hasta 500 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. El nivel y frecuencia de dosis específica de dosificación para un paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y duración de acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y la terapia que está recibiendo el huésped.

Los compuestos inhibidores de integrasa de VIH de la presente invención pueden usarse junto con uno o más agentes en el tratamiento de la infección por VIH o del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse eficazmente en períodos previos y/o posteriores a la exposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más de los antivirales para VIH/SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, o vacunas útiles para tratar la infección por VIH o el SIDA. Los agentes adecuados incluyen aquellos que se presentan en la siguiente Tabla:

Antivirales

Nombre del Fármaco	Fabricante (Nombre comercial y/o Localización)	Indicación (Actividad)
abacavir GW 1592 1592U89	Glaxo Wellcome (ZIAGEN®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa)
abacavir + lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline (TRIZIVIR®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidores nucleósido de transcriptasa inversa)
acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
ACH 126443	Achillion Pharm.	Infecciones por VIH, SIDA, ARC (inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa)
aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT

ES 2 291 642 T3

AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-51 9	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
adefovir dipivoxil GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL, VIH positivo, SIDA,
Interferón alfa	Glaxo Welcome	sarcoma de Kaposi, VIH, en combinación con Retrovir
AMD3100	AnorMed	Infección por VIH, SIDA, ARC (antagonista CXCR4)
amprenavir 141 W94GW 141 VX478	Glaxo Wellcome (AGENERASE®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (PI)
(Vertex)	Adria Laboratories (Dublin, OH)	ARC
ansamicina LM 427	Erbamont (Stamford, CT)	SIDA, ARC
Anticuerpo que neutraliza interferón alfa aberrante pH lábil	Advanced Biotherapy Concepts	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Atazanavir (BMS 232632)	Bristol-Myers-Squibb (ZRIVADA®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Beta-fluoro-dda	National Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Capravirina (AG-1549, S-1153)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH

ES 2 291 642 T3

5	Inmunoglobina de citomegalovirus	Medimmune	Retinitis por CMV
	Cytovene ganciclovir	Syntex	CMV con riesgo para la vista, retinitis periférica por CMV
10	Delavirdine	Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTOR®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
15	Sulfato de dextran	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
20	ddC (zalcitabine, dideoxycitidina)	Hoffman-La Roche (HIVIH®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa)
25	ddI dideoxiinosina	Bristol-Myers Squibb (VIDEX®)	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T (inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa)
30	DPC 681 y DPC 684	DuPont	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidores de proteasa)
35	DPC 961 y DPC 083	DuPont	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidores no nucleósido de proteasa)
40	EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
45	Efavirenz (DMP 266)	DuPont (SUSTIVA®) Merck (STOCRIN®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de TI)
	Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, herpes simplex
50	Emtricitabine FTC	Triangle Pharmaceuticals (COVIRACIL®) Emory University	(inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa)
55	Emvirine	Triangle Pharmaceuticals (COACTINON®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
60	Enfuvirtide T-20	Trimeris & Roche (FUSEON®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de fusión)

ES 2 291 642 T3

5	HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
	Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
10	Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
	Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
15	Indinavir	Merck (CRIXIVAN®)	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/dd/ddC
20	ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
25	JE2147/AG1776	Agouron	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
	HNI-272	National Cancer Institute	Enfermedades asociadas a VIH
30	Lamivudine, 3TC	Glaxo Wellcome (EPIVIR®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa); también con AZT
35	Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
40	Lopinavir (ABT-378)	Abbot	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
45	Lopinavir + ritonavir (ABT-378/r)	Abbot (KALETRA®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
	Mozenavir (DMP-450)	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
50	Nelfinavir	Agouron (VIRACEPT®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
55	Nevirapina	Boeheringer Ingleheim (VIRAMUNE®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
60	Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de HTV

ES 2 291 642 T3

5	Secuencia de octapéptido de péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
10	PRO 140	Progenics	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de correceptor de CCR5)
15	PRO 542	Progenics	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de unión)
20	Fosfonoformato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
25	PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
30	Probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
35	RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
40	Ritonavir (ABT-538)	Abbot (RITONAVIR®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
45	Saquinavir	Hoffman-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
50	Stavudine; d4T didehidrodesoxitimidina	Bristol-Myers Squibb (ZERIT®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa)
55	T-1249	Trimeris	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de fusión)
60	TAK-779	Takeda	Infección por VIH, SIDA, ARC (antagonista del receptor de CCR5 inyectable)
65	Tenofovir	Gilead (VIREAD®)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa)
	Tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)

ES 2 291 642 T3

5	TMC-120 y TMC-125	Tibotec	Infecciones por VIH, SIDA, ARC (inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa)
10	TMC-126	Tibotec	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
15	Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infección por HSV genital y CMV
20	Virazole robavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
25	Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome (RETROVIR®)	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi en combinación con otras terapias (inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa)

Inmunomoduladores

35	Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
	AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
40	Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
	Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
45	CL246.738	American Cyanamid Lederle Labs.	SIDA, sarcoma de Kaposi
	EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
50	FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión de VIH con células CD4+
55	Gamma Interferón	Genentech	en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
60	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA

ES 2 291 642 T3

5	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
10	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos	Schering-Plough	SIDA, en combinación con AZT
15	Inmunoestimulante de Partículas Core de VIH IL-2 Interleucina-2	Rorer	VIH seropositivo
20	IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
25	IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Hoffman-La Roche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
30	IMREG-1	Chiron	SIDA, aumento del recuento de células CD4
35	Inmuno Globulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
40	IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	Sida, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
45	Imutiol Dietil Dítió Carbamato	Imreg (Nueva Orleans, LA)	Sida, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
50	Interferón Alfa-2	Merieux Institute	SIDA, ARC
55	Metionina-Encefalina	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
60	MTP-PE Muramil-Tripéptido	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
65	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
	Remune	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
	rCD4 CD4 Humano	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
	Recombinante Soluble	Genentech	SIDA, ARC
	Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
	CD4 Humano Recombinante Soluble	Biogen	SIDA, ARC

ES 2 291 642 T3

	Interferón Alfa 2 ^a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
5	SK&F106528 Soluble T4	Smith Kline	Infección por VIH
	Thymopentin	Immunobiology Research Institute	Infección por VIH
10	Factor de Necrosis Tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con Interferón gamma
	Etanercept	Immunex Corp (ENBREL®)	Artritis reumatoide
15	Infliximab	Centocor (REMICADE®)	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn

Antiinfecciosos

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nistatina Pastille	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflomitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de Pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Prevención de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea por criptosporidia
Intraconazol-R51211	Janssen Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexate	Warner-Lamert	PCP

Otros

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi

ES 2 291 642 T3

	Eritropoyetina Humana Recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada con terapia de AZT
5	Hormona de Crecimiento Recombinante Humana	Serono	Debilidad y caquexia relacionada con SIDA
	Antagonista del Receptor de Leucotrieno B4	-	Infección por VIH
10	Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
15	Proteína CD4 Soluble y Derivados	-	Infección por VIH
	Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilidad asociada con SIDA
20	Nutrición Enteral Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción, relacionadas con SIDA

Se entenderá que el alcance de combinaciones de los compuestos de esta invención con antivirales de VIH/SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos 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. Los antivirales de VIH/SIDA y otros agentes se usarán típicamente en estas combinaciones en sus intervalos de dosificación y regímenes convencionales como se informan en la técnica, incluyendo las dosificaciones descritas en el Physicians' Desk Reference, 54ª edición, Medical Economics Company, 2000, que se incorpora en este documento en su totalidad por referencia. Los intervalos de dosificación para un compuesto de la invención en estas combinaciones son iguales a aquellos establecidos anteriormente.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, particularmente en Esquemas y Ejemplos, incluyen las siguientes:

- SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- APCI = espectroscopía de masas de ionización química a presión atmosférica
- ARC = complejo relacionado con el SIDA
- BOC o Boc = t-butiloxycarbonilo
- BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)fosfonio
- CBZ = carbobenzoxi (como alternativa, benciloxycarbonilo)
- DIEA o DIPEA = diisopropiletilamina (o base de Hunig)
- DIPEA = diisopropiletilamina = base de Hunig
- DMF = dimetilformamida
- DMSO = dimetilsulfóxido
- EDC o EDAC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- EI-EM = espectroscopía de masas de ionización de electrones
- ES-EM = espectroscopía de masas de vaporización de electrones
- EtOAc = acetato de etilo
- EtOH = etanol
- EMAR = espectroscopía de masas de alta resolución

m-CPBA = ácido meta-cloroperbenzoico

MeHO = metanol

VIH = virus de inmunodeficiencia humana

HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

Me = metilo

EM = espectroscopía de masas

NBS = N-bromosuccinimida

RMN = resonancia magnética nuclear

TFA = ácido trifluoroacético

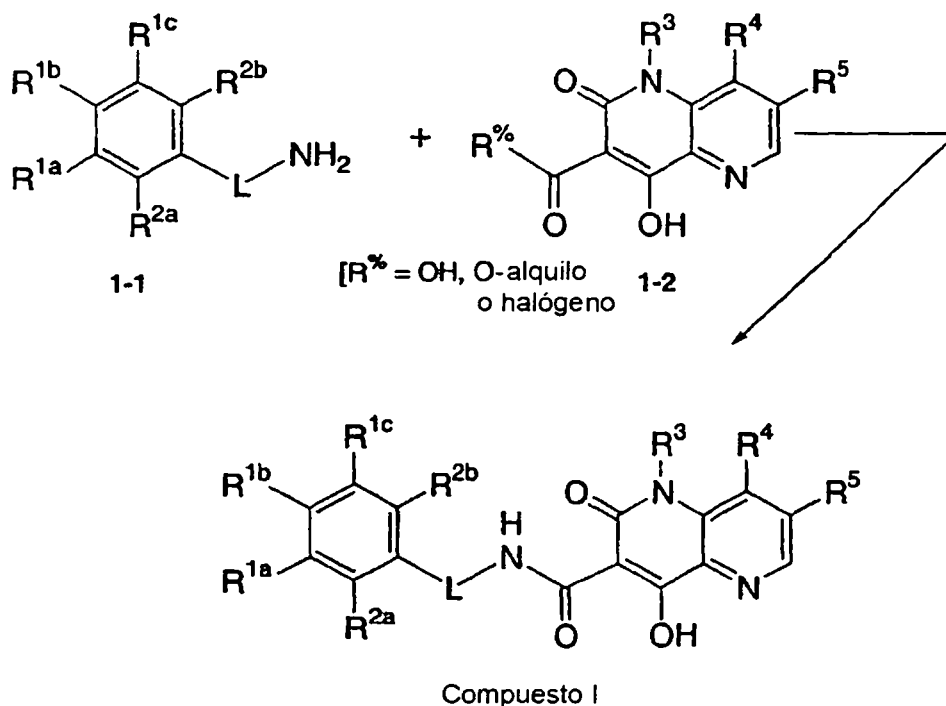
THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía en capa fina

UV = ultravioleta.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente según los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan en gran detalle. Además, resultarán fácilmente evidentes para un experto en la técnica otros procedimientos para preparar compuestos de la invención a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se especifique de otra manera, todas las variables son como se definieron anteriormente.

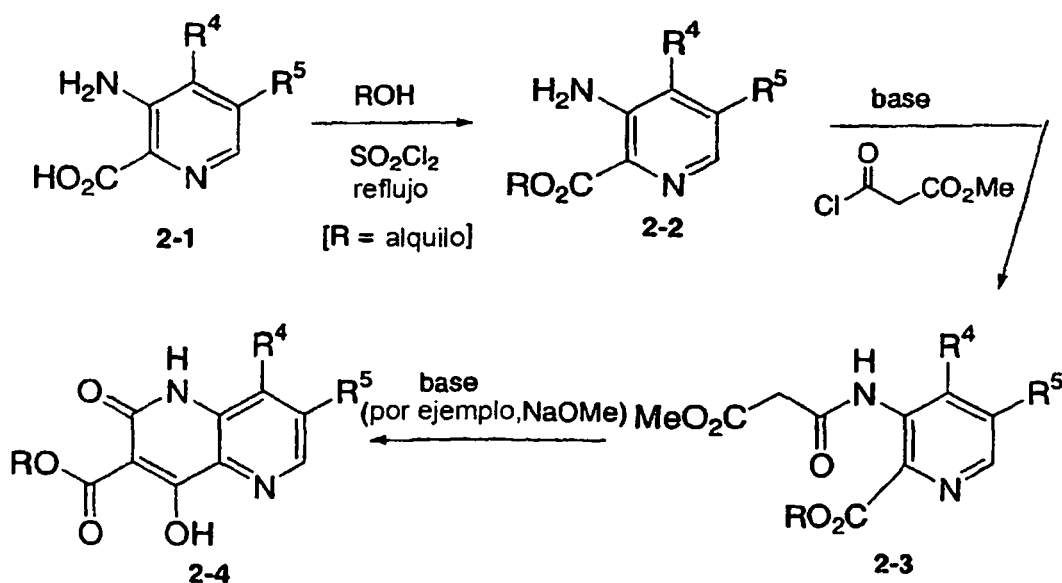
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse acoplando ácidos 1,5-naftiridin-3-carboxílicos adecuados (o derivados de ácidos tales como haluros de ácidos o ésteres) con las aminas adecuadas, como se representan por medio del siguiente esquema general:



Los procedimientos para acoplar ácidos carboxílicos (y sus derivados) con aminas para formar carboxamidas son bien conocidos en la técnica. Procedimientos adecuados están descritos, por ejemplo, en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, pág. 370-376. Las aminas de fórmula 1-1 pueden prepararse usando, por ejemplo, los procedimientos descritos en Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers Inc, 1989, pág. 385-438, o variaciones de rutina de los mismos. Los Esquemas 2 a 4 a continuación ilustran y amplían sobre la química representada en el Esquema 1.

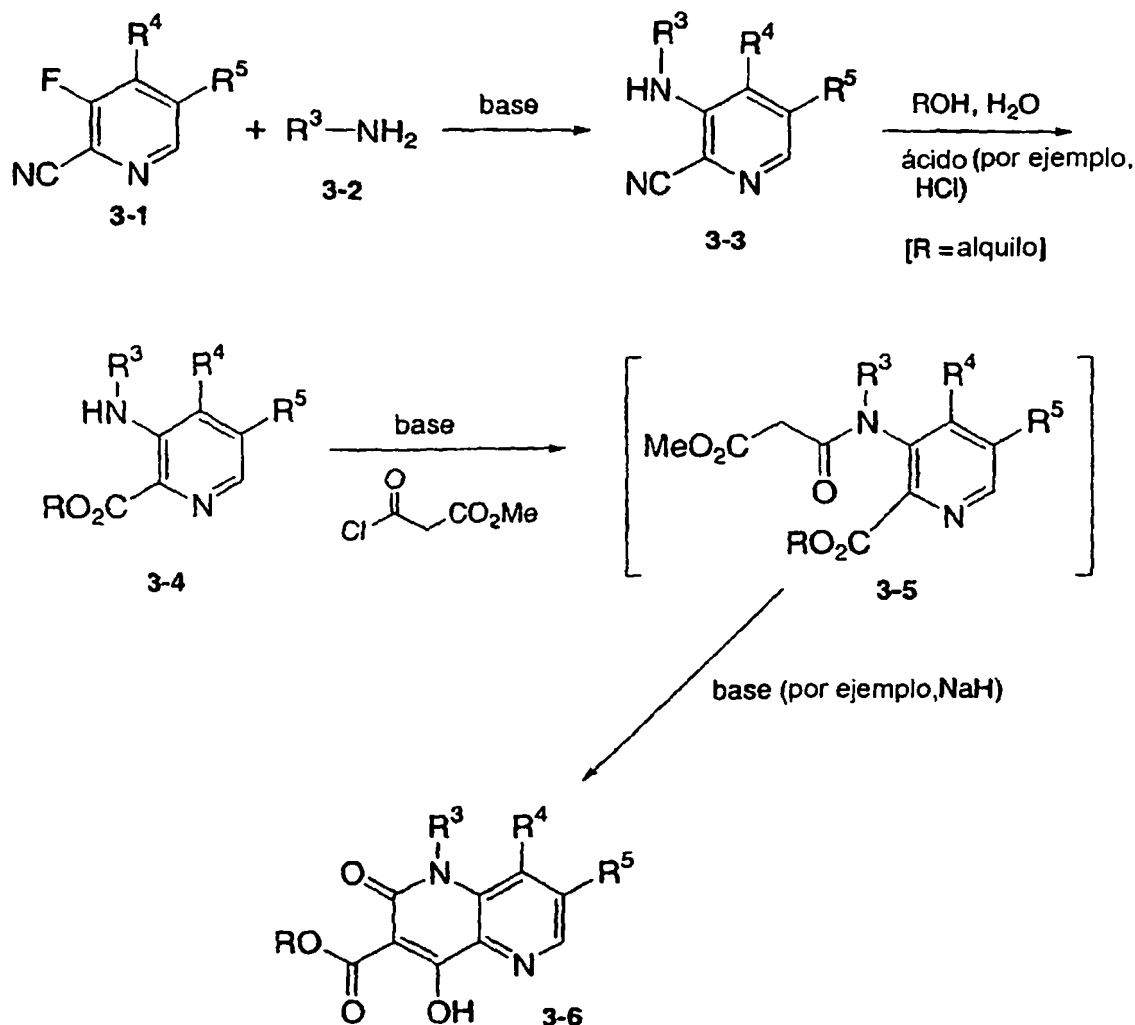
Pueden prepararse compuestos de Fórmula 1-2 en los que $R^3 = H$ según el Esquema 2, en el que puede esterificarse 3-amino-2-carboxi piridina 2-1 (que puede prepararse de acuerdo con Sucharda, *Chem. Ber.* 1925, 1727) en ácido y un alcohol para dar el aminoéster 2-2 en la forma de una sal. Tales procedimientos son bien conocidos en la técnica y están descritos, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, pág. 348-351, en Madrigal y col., *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11:3515-352, 2000, y en Culbertson y col., *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122: 4032-4038. El éster puede obtenerse como la base libre a través de neutralización por medio de cromatografía o mediante un procedimiento acuoso, tras el que el aminoéster 2-2 puede reaccionar con una base adecuada y metil-3-cloro-3-oxo propionato para dar la amina 2-3 acilada. En *J. Org. Chem.* 1996, 61: 1872-1874 se describe una acilación de tipo similar. Como alternativa, puede tratarse el aminoéster 2-2 con un dialquilmalonato a temperatura elevada para lograr la acilación (véase, por ejemplo, *Chem. Pharm. Bull.* 1993, 41: 1163-1165). Cuando está presente un exceso de base, el intermedio acilado puede someterse a ciclación de Dieckmann para dar el éster 2-4 de 1,5-naftiridin-2-ona-3-carboxilato (véase *J. Heterocyclic Chem.* 1998, 35: 627-636 y *J. Heterocyclic Chem.* 1993, 30: 909-912). A continuación puede calentarse el éster 2-4 en un alcohol en presencia de una amina adecuada para dar la 3-amida. (Véase *The Chemistry of Amides*, editado por S. Patai, Wiley Interscience, 1970, pág. 96).

Esquema 2



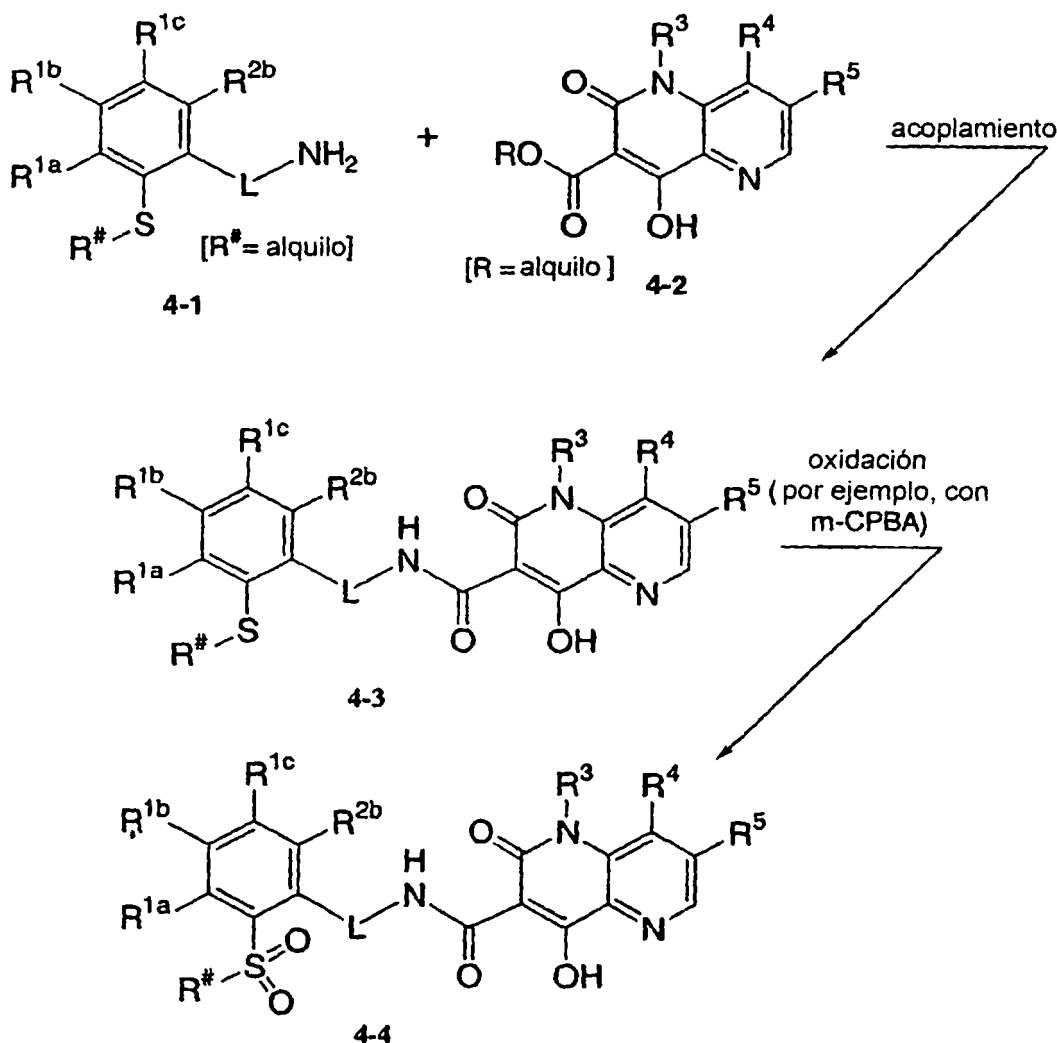
Los compuestos de Fórmula 1-2 en los que R^3 es diferente de H pueden prepararse según el Esquema 3, en el que puede combinarse 3-fluoro-2-cianopiridina 3-1 (que puede prepararse de acuerdo con Sakamoto y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33:565-571) con una amina 3-2 adecuadamente derivatizada en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMSO) y calentarse en presencia de una base (por ejemplo, una trialkilamina tal como DIPEA). A continuación puede tratarse el 2-ciano derivado 3-3 con un alcohol, HCl y agua bajo condiciones de Pinner para dar el aminoéster 3-4 como una sal. Puede encontrarse una discusión de la reacción de Pinner en *The Chemistry of the Cyano Group*, editado por S. Patai, Wiley-Interscience, 1970, pág. 264. Dado que la protonación de la aminocianopiridina puede disminuir la reactividad del grupo ciano, se necesita un gran exceso de HCl y tiempo de reacción prolongado bajo presión para obtener el imidato intermedio. Manteniendo a reflujo el imidato con agua se obtendrá el aminoéster. Tras un procedimiento acuoso para obtener el aminoéster en forma de base libre, puede tratarse al aminoéster con una base adecuada (por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino tal como NaOMe) y metil-3-cloro-3-oxo propionato para dar, tras la ciclación, el éster 3-6 de 1,5-naftiridin-2-ona-3-carboxilato (véase, por ejemplo, *J. Heterocyclic Chem.* 1998, 35: 627-636 y *J. Heterocyclic Chem.* 1993, 30: 909-912), que puede a continuación calentarse en un alcohol en presencia de una amina adecuada para dar la 3-amida.

Esquema 3



El esquema 4 ilustra una variación en la reacción de acoplamiento establecida en el Esquema 1 para el caso en que uno de R_{2a} y R_{2b} en amina 1-1- es alquilsulfonilo. En el esquema, se acopla el reactivo amina 4-1 que contiene un sustituyente o-alquiltio en su anillo fenilo al éster 4-2 de 1,5-naftiridin-2-ona-3-carboxilato para proporcionar amida 4-3, que se oxida hasta el producto final 4-4 usando m-CPBA u otro oxidante conocido en la técnica, tal como aquellos descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^o edición, John Wiley & Sons, 1985, pág. 1089. Puede prepararse el alquiltio que contiene el reactivo amina 4-1 por medio de procedimientos conocidos en la técnica incluyendo vía la formación de aniones de arilo usando la reacción de intercambio metal-halógeno de halógenos de arilo con bases fuertes de litio. Esta química está descrita, por ejemplo, en B. Wakefield, *Chemistry of Organolithium Compounds*. Pergamon Press, Oxford, 1974. Como un ejemplo de la aplicación de este alcance, puede prepararse 4-fluoro-2-metiltio-bencilamina mediante el intercambio de metal halógeno de ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico desprotonando en primer lugar el ácido con reactivo de Grignard, a continuación llevando a cabo el intercambio de metal-bromo con una base fuerte como n-butilitio, y posteriormente atrapando con dimetildisulfuro (véase, por ejemplo, *Synthetic Methods* 1993, 56(1): 2128) para obtener ácido 2-metiltio-4-fluorobenzoico. El ácido benzoico puede a continuación convertirse en amida primaria usando condiciones de acoplamiento convencionales (véase M. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Nueva York, 1984) y la amida reducida a la bencil amina usando un agente reductor, tal como aquellos descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^o edición, John Wiley & Sons, 1985, pág. 815). La 4-fluoro-2-metiltiobencilamina resultante puede a continuación acoplarse y oxidarse dando el producto de naftiridina deseado en la manera establecida en el Esquema 4.

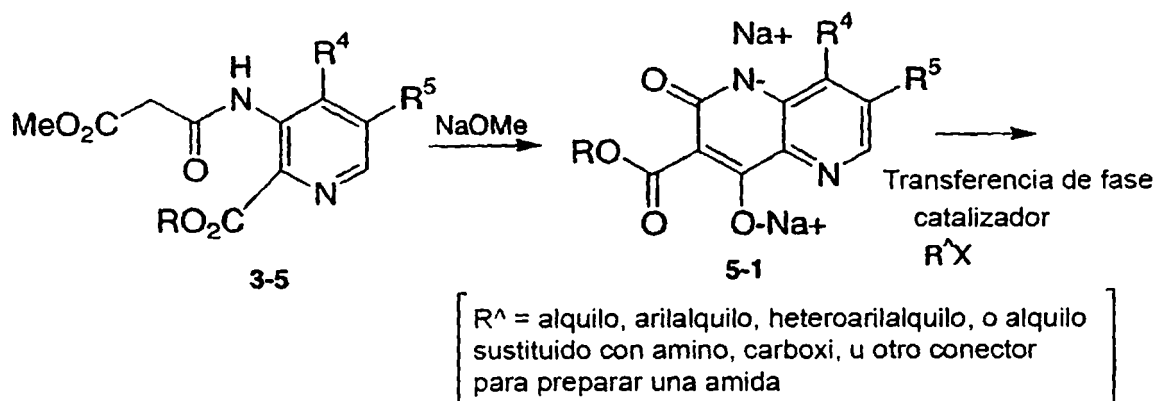
Esquema 4



La metilsulfona puede como alternativa incorporarse en la bencilamina previo a la etapa de acoplamiento. Puede prepararse la 4-fluoro-2-metilsulfonil bencilamina en un procedimiento de 3 etapas, en el que se trata en primer lugar 2,4-difluorobenzonitrilo con tiometóxido en presencia de un disolvente aprótico tal como tolueno. Desplazamientos similares se discuten en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^o edición, John Wiley & Sons, 1985, pág. 589. A continuación puede oxidarse el 2-metilsulfuro resultante a la sulfona como se discutió anteriormente, seguido por la reducción del grupo ciano con hidrógeno y catálisis con paladio en presencia de ácido para dar Tales reducciones están descritas en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^o edición, John Wiley & Sons, 1985, pág. 815.

El esquema 5 ilustra una variación en la preparación de compuestos 5-N-sustituídos. En el esquema, se trata el intermedio 3-5 acilado con una base tal como metóxido de sodio y se aísla la sal de bis-sodio 5-1 resultante. Esta sal, que es muy soluble con agua, se trata a continuación bajo condiciones de transferencia de fases con un haluro de alquilo para dar el producto 5-2 bis-alquilado. Reacciones similares están descritas por J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4^o edición, J. Wiley & Sons, 1992, pág. 362-365. A continuación se hidroliza el 7-éster con NaOH dando el ácido 5-3. Las condiciones de acoplamiento como se describen en el Esquema 1 dan a continuación la 7-amida 5-4, y el grupo 8-O-alquilo se elimina posteriormente con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético (TFA) dando el producto final 5-5. En T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^o edición, John Wiley & Sons, 1999, pág. 246-292 se describen procedimientos generales para escisiones similares de los grupos alquilo fenólicos.

Esquema 5

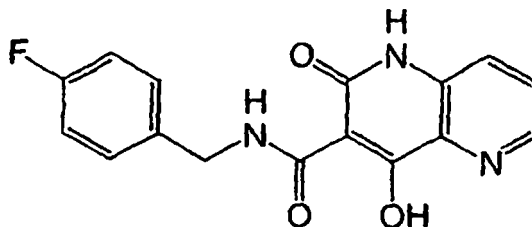


En los procedimientos para preparar compuestos e intermedios de la presente invención establecidos en los esquemas anteriores, los grupos funcionales en diversos restos y sustituyentes pueden ser sensibles o reactivos bajo las condiciones de reacción usadas y/o en presencia de los reactivos usados. Tal sensibilidad/reactividad puede interferir con el progreso de la reacción deseada reduciendo el rendimiento del producto deseado, o posiblemente incluso impedir su formación. Por consiguiente, será necesario o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas intervinientes. La protección puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 y en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica. Como alternativa, puede introducirse el grupo interferente en la molécula posteriormente a la etapa de reacción de interés. Por ejemplo, si uno o más sustituyentes R^{1a-c}, R^{2a-b}, R³, R⁴ y R⁵ en el compuesto 1-1 pueden interferir con la reacción de acoplamiento entre compuestos 1-1 y 1-2 del Esquema 1, puede incorporarse el sustituyente en la molécula en una etapa posterior al acoplamiento para dar el Compuesto I.

Los siguientes ejemplos sirven sólo para ilustrar la invención y su práctica.

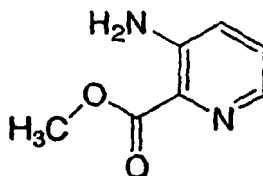
Ejemplo 1

5 *N*-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridina-3-carboxamida



Etapa 1

Preparación de metilo 3-aminopiridin-2-carboxilato de metilo



Se enfrió metanol (75 ml) hasta 0°C y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (3,5 ml, 48 mmol). Se añadió ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (0,9 g, 6,52 mmol, preparado como está descrito por Sucharda, Chem.Ber. 1925, 1727) y se llevó la mezcla a reflujo. Durante los siguientes dos días, se realizaron y añadieron a la reacción dos mezclas más de MeOH/cloruro de tionilo. La reacción se evaporó hasta sequedad, a continuación se trató con cloruro de tionilo (5,7 ml, 78,3 mmol) en 75 ml de MeOH y se sometió a reflujo durante otros dos días más. La reacción se evaporó hasta sequedad y se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOH/NH₄OH/H₂O 9:1:1 dando 3-aminopiridin-2-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

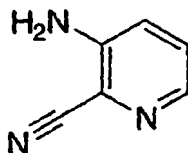
RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,84 (1H, dd, J = 1,3, 4 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 4,0, 8,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 6,67 (1H, sa), 3,80 (3H, s) ppm.

EM calculada para C₇H₈N₂O₂ 152(M), hallada 153 (MH⁺).

El compuesto se preparó también como alternativa de la siguiente manera:

Etapa 1a'

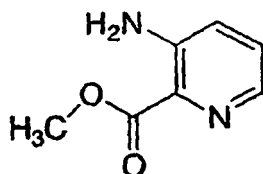
Preparación de 3-aminopiridin-2-carbonitrilo



Se colocó una solución de 3-fluoro-2-cianopiridina (Sakamoto y col., Chem. Pharm. Bull. 1985, 33: 565-571) (10 g, 82 mmol) en DMSO (30 ml) en un recipiente a presión y se saturó con amoníaco gas. Se tapó la reacción y se calentó hasta 70 grados C durante la noche. La reacción se enfrió, se venteó y se saturó nuevamente con amoníaco, a continuación se selló y se calentó nuevamente durante varias horas. La reacción se enfrió, se venteó, se diluyó con CHCl₃ y se filtraron los sólidos formados. Se añadió la solución a la parte superior de una columna de gel de sílice (150 mm x 177,8 mm (7 pulgadas)) saturada con CHCl₃ y se eluyó la columna con un gradiente de CHCl₃ al 100% hasta CHCl₃ al 100% saturado con NH₃. Se recogieron las fracciones y se concentraron dando el producto que contenía algo de DMSO residual. Esto se usó en la siguiente etapa.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,83 (1H, dt, J = 1,37, 4,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 4,3, 8,6 Hz), 7,18 (1H, dt, J = 1,37, 8,6 Hz), 6,22 (2H, sa) ppm.

Etapa 1b'

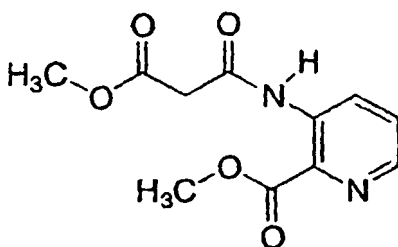
Preparación de metil 3-aminopiridin-2-carboxilato

Se colocó una solución de 3-aminopiridin-2-carbonitrilo (9,7 g, 81,8 mmol) en MeOH (100 ml) en un recipiente a presión de base redonda. Se enfrió la solución hasta -78°C y se burbujeó HCl gas a través de la solución hasta que el volumen de la solución aumentó de manera notable. Se selló el matraz y se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. En este momento, el análisis LC-EM (la muestra se tomó tras enfriar nuevamente la reacción hasta -78°C) mostró solamente una pequeña cantidad remanente del compuesto ciano de partida. Se añadió agua (14 ml, 818 mmol) y la reacción se transfirió a un matraz equipado con un condensador de reflujo. Se sometió la reacción a reflujo durante la noche. Se concentró la solución y se alcalinizó la solución restante con NaOH 1 N hasta pH 9, a continuación se extrajo con CHCl_3 repetidas veces hasta que se eliminó muy poco material con actividad UV. Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó dando el producto como un sólido rosa.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,06 (1H, dd, $J = 1,46, 4,2$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 4,2, 8,5$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 1,46, 8,4$ Hz), 5,8 (2H, sa), 3,97 (3H, s) ppm.

EM calculada para $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 152(M), hallada 153 (MH+)

Etapa 2

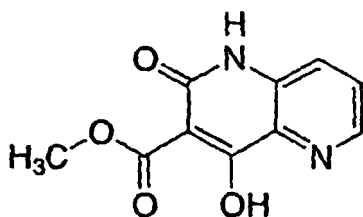
Preparación de 3-[(3-metoxi-3-oxopropanoil)amino]piridin-2-carboxilato de metilo

Se enfrió una solución de 3-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (0,25 g, 1,6 mmol) en piridina (3 ml) hasta 0°C y se trató con base de Hunig (DIPEA, 0,86 ml, 4,9 mmol) y 3-cloro-3-oxopropionato de metilo (0,18 ml, 1,6 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Durante las horas siguientes, se añadieron 3 equivalentes más de cloruro ácido. Se evaporó la reacción y se disolvió nuevamente en CHCl_3 lavado con NH_4Cl y se evaporó dando un aceite que se purificó sobre sílice con un gradiente de EtOAc al 80-95%/Hexanos dando el producto como un aceite blanco. El aceite fue una mezcla de productos mono- y bis-acilados que se usaron en la siguiente reacción.

Como alternativa, se combinó 3-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (0,565 g, 3,4 mmol) con dimetilmalonato (5 g, 37,4 mmol) y se calentó hasta 125°C en un tubo sellado. La reacción se agitó durante 3 días. Se eliminaron los volátiles en vacío y se usó el material bruto en la siguiente etapa.

Rf (sílice, Hexanos al 20%/EtOAc) = 0,46 (azul bajo luz UV).

Etapa 3

Preparación de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo

ES 2 291 642 T3

Se añadió metóxido de sodio (0,73 g, 13,5 mmol) a 3-[(3-metoxi-3-oxopropanoil)amino]piridin-2-carboxilato de 2-metilo (0,9 g, 3,4 mmol) disuelto en THF (20 ml). La reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua y se eliminaron los disolventes. Se disolvió el residuo en agua y se purificó por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5-40% /agua (0,1% TFA) dando el producto como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,7 (1H, sa), 8,53 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 4,2, 8,2 Hz), 3,77 (3H, s) ppm.

Etapa 4

Preparación de N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Se calentó una mezcla de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (0,2 g, 0,91 mmol) y 4-fluorobencilamina (Aldrich, 0,31 ml, 2,72 mmol) en etanol absoluto (5 ml) hasta 100°C durante 6 horas. Se formó una pasta espesa. Se diluyó la reacción con agua y se recogieron los sólidos. Se purificó el material bruto por medio de HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 - 95%/agua (TFA al 0,1%). Se recogió el producto precipitado de las fracciones de la columna dando el producto deseado como un sólido blanco.

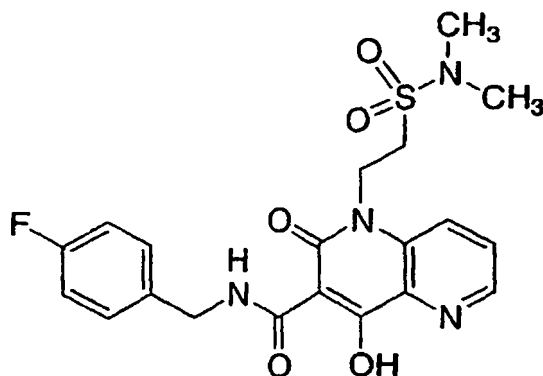
RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 12,0 (1H, sa), 10,63, (1H, sa), 8,58 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 4,2, 8,5 Hz), 7,42 (2H, dd, J = 5,6, 8,4 Hz), 7,2 (2H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,7 Hz) ppm.

EMAR: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3 + 1\text{H} = 314,0936$, observada 314,0946.

C, H, N calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ C = 60,99, H = 3,90, N = 13,34, hallada C = 60,93, H = 3,80, N = 13,02.

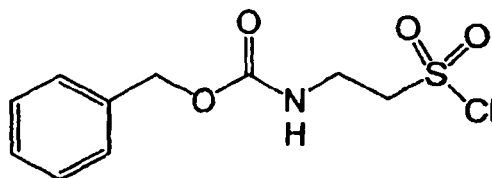
Ejemplo 2

1-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}-N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 2-(clorosulfonyl)etilcarbamato de bencilo



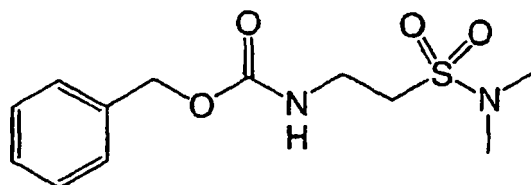
Este compuesto se preparó usando el método de T. S. Widlanski y J. Huang, Tet. Lett. 1992, 33: 2657. Se enfrió una solución de trifetilfosfina (17,6 g, 67,4 mmol) en CH_2Cl_2 seco (90 ml) hasta cero grados C bajo nitrógeno y se trató con cloruro de sulfurilo puro (5,96 ml, 74,2 mmol) dando una solución amarilla. Se calentó nuevamente la solución hasta 5 grados C y se añadió 2-[(benciloxi)carbonil]amino}etansulfonato de sodio sólido molido (12 g, 42,6 mmol) preparado como describieron Bricas y col., Biochimica et Biophysica Acta 1955, (18), 358, todo de una vez dando una suspensión blanca. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se eliminaron los volátiles en vacío dando un residuo aceitoso/sólido que se suspendió en EtOAc y se añadió a la parte superior de la columna de sílice (76,2 mm (3 pulgadas) por 150 mm) empaquetado en EtOAc. Se eluyó el producto con EtOAc y se combinaron las fracciones con actividad UV y se evaporaron dando el producto como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,35 (5H, sa), 5,20 (1H, sa), 5,12 (2H, sa), 3,89 (2H, sa), 3,85 (2H, sa) ppm.

ES 2 291 642 T3

Etapa 2

Preparación de 2-[(dimetilamino)sulfonyl]etilcarbamato de bencilo

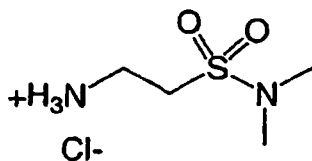


Se taró una solución de CHCl_3 seco (150 ml) en un matraz secado en horno y se burbujeó dimetilamina gas en la solución hasta que el crecimiento de tara fue de 3,4 g. Se añadió un embudo de goteo, se aclaró el matraz con nitrógeno y se enfrió la solución hasta 0°C . Se añadió 2-(clorosulfonyl)etilcarbamato de bencilo (8,8 g, 31,6 mmol) en CHCl_3 (20 ml) gota a gota. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente, se transfirió a un ampolla de decantación y se lavó la solución dos veces con solución de Na_2SO_4 al 10%. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó dando el producto bruto como un aceite que se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,35 (5H, sa), 5,45 (1H, sa), 5,11 (2H, sa), 3,69 (2H, m), 3,13 (2H, m), 2,86 (6H, s) ppm.

Etapa 3

Preparación de cloruro de 2-[(dimetilamino)sulfonyl]etanaminio

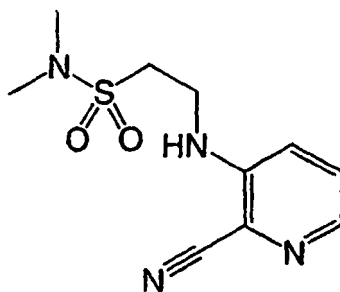


Se suspendió/disolvió 2-[(dimetilamino)sulfonyl]etilcarbamato de bencilo (8,8 g, 30,7 mmol) en HCl 6N (75 ml) y se calentó la mezcla hasta 90°C . Se disolvieron los sólidos. Tras 1,5 horas se enfrió la reacción y se extrajo con éter. Se evaporó la fase acuosa dando un sólido blanco pegajoso. Se encontró que la fase de éter contenía material de partida sin reaccionar. Se trató a esta fase con HCl 6 N a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la reacción con éter y se combinó la fase acuosa con el producto previamente aislado y se evaporó dando un sólido blanco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,2 (2H, sa), 3,43 (2H, m), 3,15 (2H, m), 2,80 (6H, s) ppm.

Etapa 4

Preparación de 2-[(2-cianopiridin-3-il)amino]-N,N-dimetiletanosulfonamida



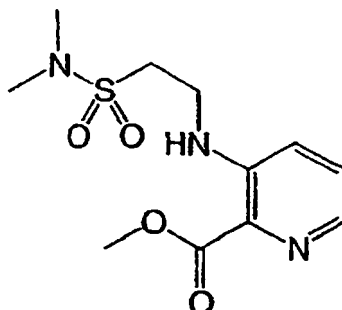
Se colocó 3-fluoro-2-cianopiridina (Sakamoto y col., Chem. Pharm. Bull. 1985, 33: 565-571) (1 g, 8,2 mmol) en un tubo de alta presión equipado con una varilla de agitación. Se añadieron DMSO (7 ml), base de Hunig (1,57 ml, 9,0 mmol) y cloruro de 2-[(dimetilamino)sulfonyl]etanaminio (1,79 g, 9,0 mmol) y se selló el recipiente y se calentó hasta 80°C durante 5,5 horas, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se trató la reacción con otros 0,3 equivalentes más de base de Hunig y 0,2 equivalentes de la sal de amina y se calentó durante 3 horas, pero reacción no progresó más. Se enfrió la mezcla, se añadió a la parte superior de una columna de gel de sílice (60 mm por 177,8 mm (7 pulgadas)) se empaquetó en EtOAc y se eluyó la columna con EtOAc . El corte cuidadoso de las fracciones permitió aislar el producto tras evaporar como un aceite incoloro, transparente, que solidificó tras permanecer en reposo.

ES 2 291 642 T3

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,05 (1H, dd, $J = 1,0, 4,4$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 4,6, 8,6$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,20 (1H, sa), 3,75 (2H, dd, $J = 6,3, 12,6$ Hz), 3,2 (2H, m), 2,92 (6H, s) ppm.

Etapa 5

Preparación de 3-({2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}amino)-piridin-2-carboxilato de metilo

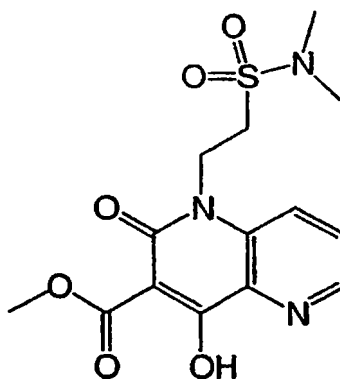


Se disolvió 2-[(2-cianopiridin-3-il)amino]-N,N-dimetiletanosulfonamida (1,4 g, 5,5mmol) en 50 ml de MeOH y se colocó en un matraz de presión de 100 ml. Se enfrió la solución hasta -78°C y se burbujó HCl gas a través de la solución hasta que el volumen de la solución aumentó de manera notable. Se selló el matraz y se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. En este momento, el análisis LC-EM (la muestra se tomó tras enfriar nuevamente la reacción hasta -78°C) mostró solamente una pequeña cantidad remanente del compuesto ciano de partida. Se añadió agua (1 ml, 55 mmol) y se transfirió la reacción a un matraz equipado con un condensador de reflujo. Se sometió la reacción a reflujo durante 1,5 horas, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se sometió a reflujo durante 2 horas más, posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó la solución hasta sequedad dando una espuma verde/amarillo que se repartió entre CHCl_3 y NaHCO_3 saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa aproximadamente 10 veces o hasta eliminar muy poco material con actividad UV. Se secaron las fase orgánicas sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó dando el producto como un aceite transparente que solidificó tras permanecer en reposo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,05 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 4,2, 8,6$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,75 (2H, dd, $J = 6,6, 13,1$ Hz), 3,22 (2H, m), 2,90 (6H, s) ppm

Etapa 6

Preparación de 1-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo



Se disolvió 3-({2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo (0,877 g, 3,05 mmol) en THF seco (10 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió NaH (338 mg, 60% suspensión en aceite, 8,45 mmol) y se formó un precipitado. Se trató la suspensión con 3-cloro-3-oxopropionato de metilo (0,410 ml, 3,82 mmol) y 3 gotas de MeOH y se dejó calentar y agitar durante la noche. Se concentró la reacción un poco en vacío, a continuación se vertió en agua. Se extrajo la mezcla una vez con CHCl_3 , posteriormente se acidificó y se extrajo repetidas veces con CHCl_3 hasta la eliminación de sólo trazas de material con actividad UV. Se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó dando el producto como una espuma rosa.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,70 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 4,2, 8,7$ Hz), 4,6 (2H, m), 4,07 (3H, s), 3,34 (2H, m), 2,91 (6H, m) ppm.

Etapa 7

Preparación de 1-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}-N-(4-fluorobencil)-4-hidro-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Se suspendió 1-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (0,3 g, 0,84 mmol) en 8 ml de EtOH absoluto y se trató con 4-fluorobencilamina (0,29 ml, 2,53 mmol). Se llevó la mezcla a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió, y se recogieron los sólidos y se lavaron con EtOH ligeramente frío dando el producto como un sólido blanco.

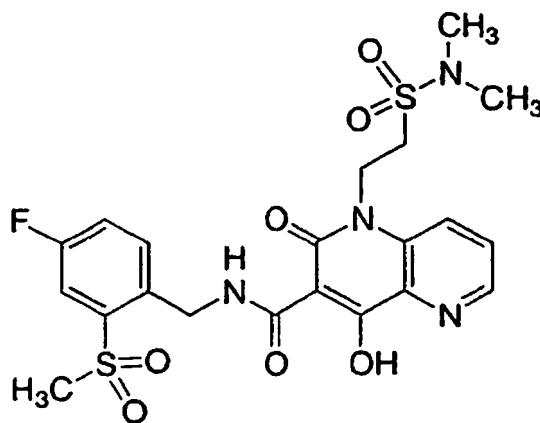
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,4(1H, sa), 8,75(1H, d, J = 4,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 4,2, 8,7 Hz), 7,36 (2H, dd, J = 5,4, 8,6 Hz), 7,05 (2H, m), 4,6 (4H, m), 3,28 (2H, m), 2,91 (6H, s) ppm.

EMAR: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S} + 1\text{H} = 449,1290$, observada 449,1286.

C, H, N calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$ C = 53,56, H=4,72, N=12,49, hallada C=53,51, H=4,58, N= 12,42.

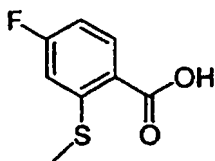
Ejemplo 3

1-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Etapa 1

Preparación de ácido 4-fluoro-2-(metiltio)benzoico



Se trató una solución de ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (15 g, 68,5 mmol, Marshallton Research Laboratories) en THF (150 ml) bajo argón a 0°C con cloro(metil)magnesio (5,64 g, 75,34 mmol, 2,94 M en THE) durante 5 minutos. Se mantuvo la temperatura durante la adición por debajo de 10°C . Se enfrió la solución resultante hasta -78°C y se añadió n-butilitio (9,65 g, 150,7 mmol, 2,5 M en hexanos) durante 10 minutos. Se mantuvo la reacción por debajo de -65°C durante la adición. Se agitó la reacción a -78°C durante 50 minutos. Se añadió por medio de una cánula una solución de (metilditio)metano (38,71 g, 410,9 mmol) en THF (20 ml), se enfrió previamente hasta -78°C . Se agitó la reacción durante 10 minutos, se calentó hasta 0°C y se agitó a 0°C durante 2 horas hasta que comenzó a precipitar un sólido. Se dejó calentar la reacción hasta 25°C y se agitó durante la noche. Se vertió la reacción en HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc otras dos veces más, se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó. Se suspendió el sólido bruto en EtOAc al 5%/Hexanos y se agitó durante una hora, a continuación se filtró y secó dando el producto como un sólido blanco.

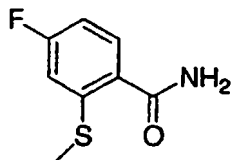
RMN de ^1H (d-DMSO, 400 MHz) δ 7,98 (1H, dd, J = 8,8, 6,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 6,4 Hz), 2,41 (3H, sa) ppm.

El EMAR: masa exacta calculada para $\text{C}_8\text{H}_7\text{FO}_2\text{S}$ 186,0151 (M), hallada 186,0151.

ES 2 291 642 T3

Etapa 2

Preparación de 4-fluoro-2-(metiltio)benzamida



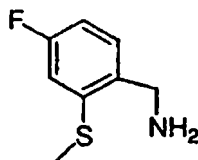
A una solución de ácido 4-fluoro-2-(metiltio)benzoico (8,1 g, 43,6 mmol) en DMF desgaseado (100 ml) bajo nitrógeno se le añadió cloruro de amonio (4,66 g, 87,2 mmol) seguido por 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (11,87 g, 87,2 mmol) y N,N,N-diisopropiletilamina (30,38 ml, 174,4 mmol). A esta mezcla se le añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil-N-etilcarbodiimida y la reacción se agitó durante 16 horas. El análisis LC-EM indicó que la reacción estaba completa. Se eliminó la DMF en vacío y se repartió el residuo entre cloruro de metileno (800 ml) y HCl acuoso al 5% (400 ml). Se lavó la fase con agua (400 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (400 ml), y salmuera (400 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtró se redujo a un pequeño volumen en vacío. El producto cristalizó tras reducir el disolvente. Se filtraron los cristales y se secaron en vacío dando el compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,67 (1H, dd, $J = 8,4, 5,86$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 9,89, 2,4$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 2,46 (3H, s) ppm.

APCI EMAR: masa exacta calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNOS}$ 186,0783 (MH+), hallada 186,0365.

Etapa 3

Preparación de 1-[4-fluoro-2-(metiltio)fenil]metanamina



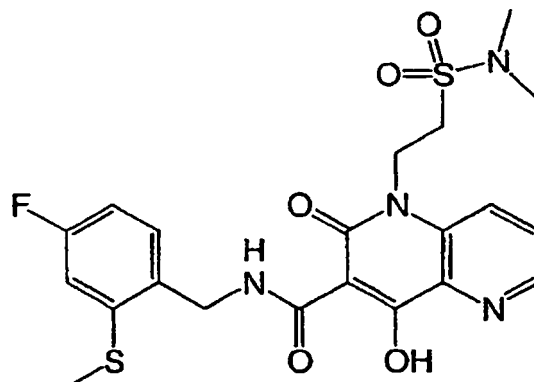
Se enfrió una suspensión de 4-fluoro-2-(metiltio)benzamida (9 g, 48,6 mmol) en éter dietílico (500 ml) hasta 0°C bajo nitrógeno y se añadió hidruro de litio y aluminio (5,53 g, 145,8 mmol, 1,0 M en éter dietílico) gota a gota. Se dejó la reacción en agitación con ligero calentamiento hasta 25°C durante la noche. Se extinguió la reacción por medio de la adición de agua (5,53 ml), NaOH al 15% (5,53 ml) y agua (16 ml). Se agitó la mezcla, las sales de litio precipitaron y se filtraron. Se lavó el filtrado orgánico con bicarbonato de sodio saturado (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se redujo hasta un pequeño volumen. Se colocó el aceite resultante marrón bajo alto vacío dando el compuesto deseado como una base libre.

RMN de ^1H (d-DMSO, 400 MHz) δ 7,43 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 10,0, 2,4$ Hz), 6,94 (1H, ddd, $J = 8,8, 6,4, 2,4$ Hz), 3,64 (2H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

APCI EMAR: masa exacta calculada para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FNS}$ 172,0591 (MH+), hallada 172,0566.

Etapa 4

Preparación de 1-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}-N-[4-fluoro-2-(metiltio)bencil]-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



De manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, se suspendió 1-(2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (0,3 g, 0,84 mmol) en 8 ml de EtOH absoluto y se trató con 1-[4-fluoro-2-(metiltio)fenil]metanamina (0,21 g, 1,3 mmol). Se llevó mezcla a reflujo durante 4,5 horas, se enfrió y se recogieron los sólidos y se lavaron con EtOH ligeramente frío dando el producto como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,53 (1H, sa), 8,67 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 4,1, 8,6$ Hz), 7,35 (1H, m), 7,15 (1H, dd, $J = 2,2, 10$ Hz), 6,99 (1H, app. dt, $J = 2,1, 8,4$ Hz), 4,6 (4H, m), 3,28 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,79 (6H, s), 2,55 (3H, s) ppm.

Etapa 5

1-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

Se disolvió 1-{2-[(dimetilamino)sulfonyl]etil}-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,194 g, 0,39 mmol) en una mezcla 1:2 de CHCl_3 y CH_2Cl_2 (10 ml) y se trató con m-CPBA (380 mg, 70% puro, 1,54 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se trató la reacción con 3 gotas de DMSO y se agitó durante 30 minutos, a continuación se vertió en un ampolla de decantación y se extrajo dos veces con solución saturada de NaHCO_3 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó dando el producto como una espuma. Se purificó una porción por HPLC en fase inversa eluyendo con un gradiente de agua / acetonitrilo 95:5 a 5:95 (TFA al 0,1%) y se retiró el producto precipitado de las fracciones y se recogió como un sólido blanco.

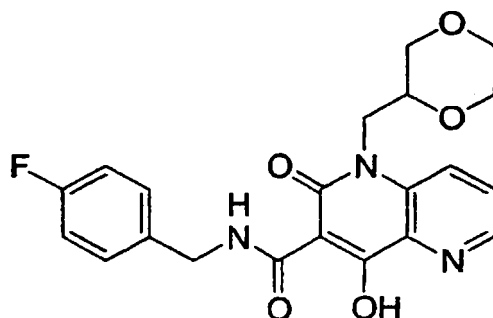
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10,73 (1H, sa), 8,67 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 4,3, 8,7$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 2,6, 8,6$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 5,5, 8,6$ Hz), 7,61 (1H, app. dt, $J = 2,8, 8,3$ Hz), 4,94 (2H, $J = 5,7$ Hz), 4,60 (2H, m), 3,41 (5H, m), 2,80 (6H, s), ppm.

EMAR: calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}_2 + 1\text{H} = 527,1065$, observada 527,1051.

C, H, N calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}_2$ C=47,90, H=4,40, N=10,64, hallada C=47,85, H=4,27, N=10,43.

Ejemplo 4

1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



ES 2 291 642 T3

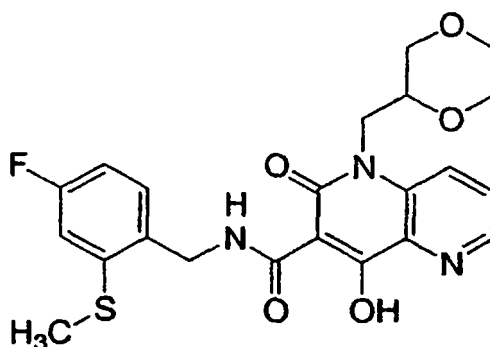
De la misma manera descrita en el Ejemplo 2, se hizo reaccionar 3-fluoro-2-cianopiridina con R,S-1,4-dioxan-2-ilmetil-amina (Chembridge Corporation), se transformó el grupo ciano en un metiléster vía la reacción de Pinner, se aciló la amina resultante con 3-cloro-3-oxopropionato de metilo y se cicló a la 1,5-naftiridin-6-ona, y la amida formada por reacción con 4-fluorobencilamina dando el producto como un sólido amarillo-verde.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,62 (1H, sa), 8,63 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,77 (1H, ddd, $J = 1,3, 4,2, 8,7$ Hz), 7,44 (2H, m), 7,19 (2H, m), 4,58 (2H, $J = 5,1$ Hz), 4,30 (2H, m), 3,84 (1H, m), 3,80 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,66 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,40 (1H, m) ppm.

C, H, N calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$ C = 61,01, H=4,88, N=10,16, hallada C=60,77, H=4,71, N= 9,97.

Ejemplo 5

1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-N-[4-fluoro-2-(metiltio)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



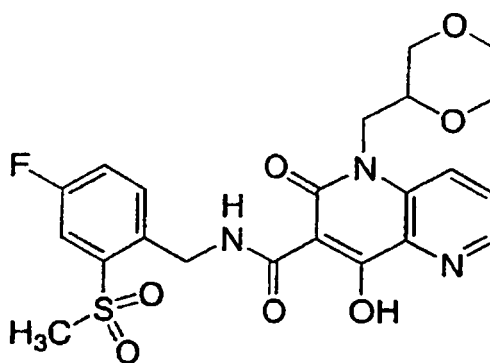
De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3, se obtuvo el producto del título como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,49 (1H, sa), δ 7 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 4,2, 8,7$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 5,0, 8,4$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 2,5, 9,6$ Hz), 6,83 (1H, app. dt, $J = 2,6, 8,3$ Hz), 4,66 (2H, $J = 5,9$ Hz), 4,38 (1H, dd, $J = 3,4, 14,7$ Hz), 4,08 (1H, dd, $J = 6,6, 14,5$ Hz), 3,94 (1H, m), 3,92 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,75-3,60 (4H, m), 3,43 (1H, dd, $J = 10,6, 11,8$ Hz), 2,51 (3H, s) ppm.

C, H, N calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ C = 57,51, H = 4,83, N = 9,15, hallada C = 57,15, H = 4,63, N = 8,95.

Ejemplo 6

1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



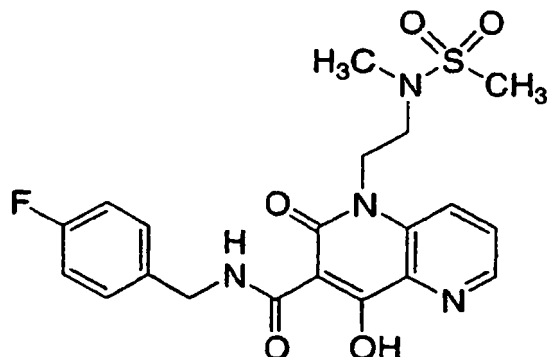
De manera similar a la descrita para los Ejemplos 3 y 4, se obtuvo el producto del título como una espuma blanca.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,8 (1H, sa), 8,70 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 2,8, 8,1$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 5,1, 8,4$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 4,3, 8,8$ Hz), 7,33 (1H, app. dt, $J = 2,5, 8,0$ Hz), 4,98 (2H, $J = 6,2$ Hz), 4,42 (1H, dd, $J = 3,2, 14,7$ Hz), 4,08 (1H, dd, $J = 6,5, 14,5$ Hz), 3,94 (2H, m), 3,75-3,55 (4H, m), 3,43 (1H, m), 3,25 (3H, s) ppm.

EMAR: calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S} + 1\text{H}$ = 492,1235, observada 492,1219.

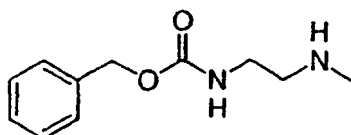
Ejemplo 7

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 2-(metilamino)etilcarbamato de bencilo

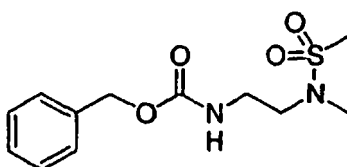


A una solución de N-metiletilendiamina (10 g, 135 mmol) en CHCl_3 (100 ml) se le añadió TFA (11,43 ml, 148,4 mmol) y la solución se agitó durante varios minutos. Posteriormente se trató la reacción sucesivamente con 1-[[benciloxi]carbonil]oxi}pirrolidin-2,5-diona (Aldrich, 43,7 g, 175,3 mmol) y 18-corona-6 (71,3 g, 269,8 mmol). La reacción se volvió ligeramente verde. Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el análisis por TLC (tinción ninhidrina) mostró que no había amina de partida. Se transfirió la reacción a un ampolla de decantación y se lavó con solución de KOH. Se extrajo la fase acuosa varias. Se combinaron las fase orgánicas, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró dando 100 g de un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en 300 ml de CHCl_3 y se sometió la mitad de este volumen a cromatografía sobre sílice (150 mm X 177,8 mm (7 pulgadas), 1 kg gel de sílice, empaquetado en CHCl_3) eluyendo con CHCl_3 saturado con NH_3 . Se recogieron las fracciones puras y la mitad del bruto remanente se sometió a cromatografía de la misma manera. Se disolvieron las fracciones del producto contaminadas con algo de material protegido bis-CBZ en CHCl_3 , y se lavó con agua ácida. A continuación se alcalinizó la fase acuosa y se extrajo con CHCl_3 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró con las otras fracciones puras dando el producto como un aceite incoloro transparente.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,3-7,4 (5H, m), 5,13 (2H, s), 3,35 (2H, sa), 2,96 (3H, s), 2,85 (2H, sa), 1,25 (2H, sa).

Etapa 2

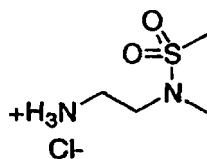
Preparación de 2-[metil(metilsulfonil)amino]etilcarbamato de bencilo



Se enfrió una solución de 2-(metilamino)etilcarbamato de bencilo (0,05 g, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (se enfriaron 5 ml hasta 6°C y se trataron con trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,02 ml, 0,24 mmol). Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se lavó la reacción con KHSO_4 al 10%, se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó dando el producto.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,3-7,4 (5H, m), 5,23 (1H, sa), 5,10 (2H, s), 3,4 (2H, m), 3,25 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,78 (3H, s).

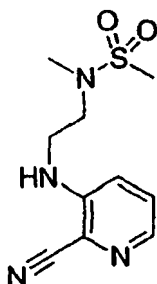
Etapa 3

Preparación de cloruro de 2-[metil(metilsulfonyl)amino]etanamino

Se trató una solución de 2-[metil(metilsulfonyl)amino]etilcarbamato de bencilo (6,1 g, 30,7 mmol) con HCl 6 N (100 ml) y se calentó hasta 90°C durante 1,5 horas, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la solución dos veces con éter y la fase acuosa se evaporó dando el producto como un sólido blanco pegajoso que se llevó a la siguiente etapa.

Rf (sílice, 20% MeOH/CHCl₃/NH₃) = 0,17

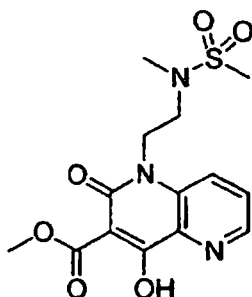
Etapa 4

Preparación de N-{2-[(2-cianopiridin-3-il)amino]etil}-N-metilmetansulfonamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 2, se disolvió cloruro de 2-[metil(metilsulfonyl)amino]etanamino (4 g, 25,4 mmol) en DMSO (20 ml) y se trató con 3-fluoro-2-cianopiridina (2,5 g, 21,2 mmol) y base de Hunig (4,4 ml, 25,4 mmol) y se calentó hasta 90 grados bajo presión. Se aisló el producto como un sólido oleoso blancuzco.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (1H, m), 7,38 (2H, m), 5,0 (1H, sa), 3,62 (2H, m), 3,5 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,00 (3H, s).

Etapa 5

Preparación de 4-hidroxi-1-{2-[metil(metilsulfonyl)amino]-etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 2, se trató N-{2-[(2-cianopiridin-3-il)amino]etil}-N-metilmetansulfonamida con MeOH, HCl y agua dando 3-({2-[metil(metilsulfonyl)amino]etil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo tras una reacción acuosa. A continuación se trató el producto bruto con NaH y 3-cloro-3-oxopropionato de metilo como se describió en el Ejemplo 2 y tras la reacción acuosa se obtuvo el 4-hidroxi-1-{2-[metil(metal-sulfonyl)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo bruto como una espuma rosa. Se hizo cristalizar una porción del material desde EtOH dando el producto como cristales marrón claro.

ES 2 291 642 T3

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,67 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 4,3, 8,7$ Hz), 4,44 (2H, m), 4,07 (3H, s), 3,43 (2H, m), 2,96 (3H, s), 2,84 (3H, s).

Etapa 6

Preparación de N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

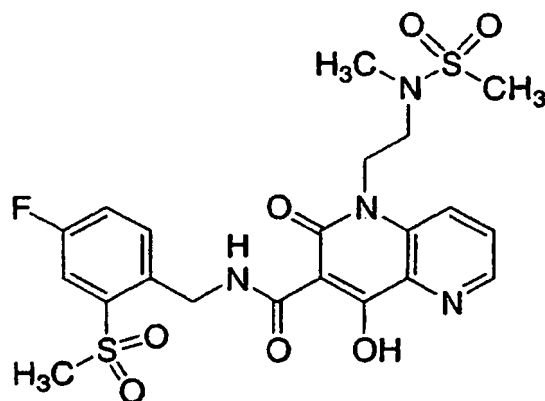
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, se disolvió 4-hidroxi-1-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo en EtOH y se trató con 4-fluorobencilamina a reflujo. Tras enfriar el producto se separó de la solución y se recogió. Se disolvió el producto bruto en CHCl_3 , se lavó con solución de KHSO_4 al 10%, se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó dando el producto como una espuma blanca.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,46 (1H, sa), 8,72 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 4,3, 8,7$ Hz), 7,35 (2H, dd, $J = 5,5, 8,3$ Hz), 7,05 (2H, m), 4,63 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,45 (2H, m), 3,39 (2H, m), 2,95 (3H, s), 2,84 (3H, s).

EMAR: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S} + 1\text{H} = 449,1289$, observada 449,1266

Ejemplo 8

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]-4-hidroxi-1-{2-[metil(metilsulfonil)-amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



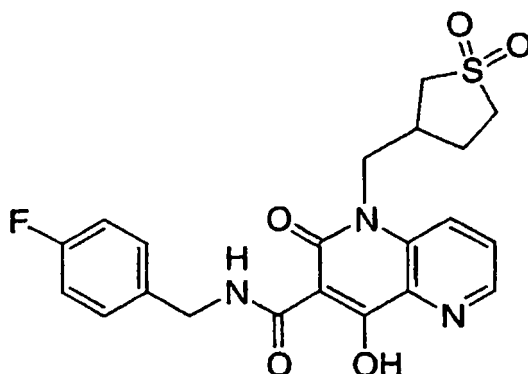
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 3, se disolvió 4-hidroxi-1-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo en EtOH y se trató a reflujo con 1-[4-fluoro-2-(metiltio)fenil] metanamina. Se oxidó el producto bruto con m-CPBA como se describió para el Ejemplo 3 dando el producto como una espuma blanca.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,76 (1H, sa), 8,72 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 2,8, 8,2$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 5,1, 8,6$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 4,2, 8,8$ Hz), 7,33 (1H, app. dt, $J = 2,8, 8,1$ Hz), 4,97 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,47 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,24 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,83 (3H, s).

EMAR: calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}_2 + 1\text{H} = 527,1065$, observada 527,1031.

Ejemplo 9

1-[(1,1-Dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]-N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



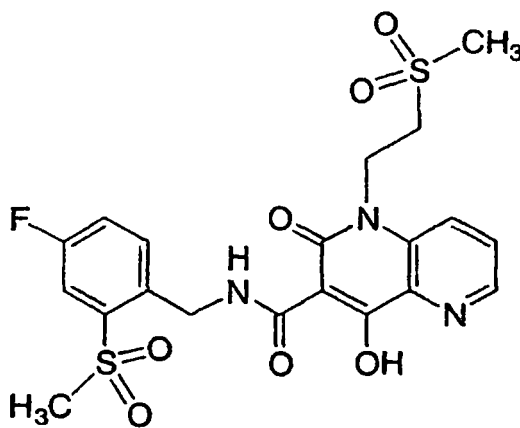
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, se trató cloruro de (1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metanaminio (Chembridge) con 3-fluoro-2-ciano piridina y a continuación se derivatizó más dando el compuesto final.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,62 (1H, sa), 8,65 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 4,1, 8,6 Hz), 7,43 (2H, m), 7,19 (2H, m), 4,59 (2H, m), 4,40 (2H, m), 3,29, (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,02 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,22 (1H, m), 1,94 (1H, m).

C, H, N calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ C = 53,38, H=4,91, N=8,89, hallada C=53,38, H=4,59, N= 8,54.

Ejemplo 10

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



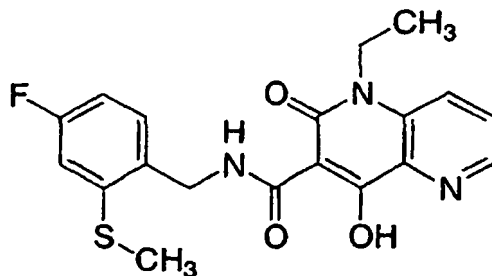
De una manera similar a la descrita para los Ejemplos 2 y 3, se hizo reaccionar 2-(metiltio)etanamina con 3-fluoro-2-cianopiridina y a continuación se derivatizó dando el final producto.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,65 (1H, sa), 8,73 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,6, 8,2 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 5,1, 8,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 4,3, 8,7 Hz), 7,34 (1H, app. dt, J = 2,6, 8,1 Hz), 4,56 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,71 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,04 (3H, s).

EMAR: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}_2 + 1\text{Na}^+ = 520,0625$, observada 520,0619.

Ejemplo 11

1-Etil-N-[4-fluoro-2-(metiltio)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



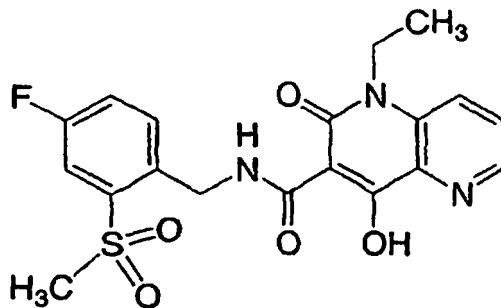
De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3, se trató etilamina (1,3 equivalentes de una solución 2,0 molar en THF) con 3-fluoro-2-cianopiridina y a continuación se derivatizó más dando el producto.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,60 (1H, sa), 8,71 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 4,2, 8,7$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 6,0, 8,4$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 2,5, 9,5$ Hz), 6,84 (1H, app. dt, $J = 2,5, 8,2$ Hz), 4,67 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 2,52 (3H, s), 1,34 (3H, t, 7,1 Hz).

EMAR: calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S} + 1\text{H} = 388,1126$, observada 388,1138.

Ejemplo 12

1-Etil-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3, se trató etilamina (1,3 equivalentes de una solución 2,0 molar en THF) con 3-fluoro-2-cianopiridina y a continuación se derivatizó más dando el producto.

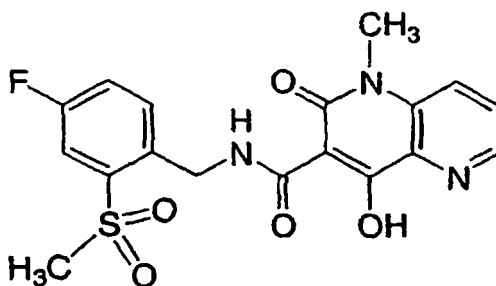
RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 10,86 (1H, sa), 8,65 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J = 4,1, 8,6$ Hz), 7,76-7,61 (3H, m), 4,94 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,29 (2H, q, $J = 6,4$ Hz), 3,41 (3H, s), 1,21 (3H, t, 6,8 Hz).

EMAR: calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} + 1\text{H} = 420,1024$, observada 420,1037.

C, H, N calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} + .5 \text{ EtOAc}$, C = 54,42, H=4,70, N=9,24, observada C=54,7, H=4,92, N=9,24.

Ejemplo 13

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3, se trató etilamina (1,3 equivalentes de una solución 2,0 molar en THF) con 3-fluoro-2-cianopiridina y a continuación se derivatizó más dando el producto.

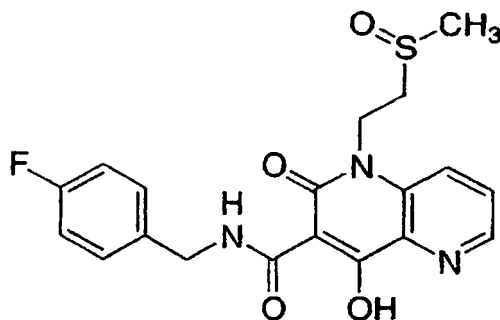
RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 10,85 (1H, sa), 8,65 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 4,2, 8,6$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 2,8, 8,6$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 5,5, 8,6$ Hz), 7,69 (1H, app. dt, $J = 2,7, 8,4$ Hz), 4,94 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,63 (3H, s), 3,41 (3H, s).

EMAR: calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} + 1\text{H} = 406,0867$, observada 406,0868.

$\text{C}, \text{H}, \text{N}$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} + 0,05 \text{H}_2\text{O} + 0,2 \text{TFA}$, $\text{C} = 51,5$, $\text{H} = 3,83$, $\text{N} = 9,79$, hallada $\text{C} = 51,55$, $\text{H} = 3,88$, $\text{N} = 9,4$.

Ejemplo 14

N-[4-fluorobencil]-4-hidroxi-1-[2-(metilsulfinil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3, se trató 2-(metil)etanamina con 3-fluoro-2-cianopiridina y a continuación se derivatizó más dando el producto.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,38 (1H, sa), 8,76 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 4,2, 8,7$ Hz), 7,34 (2H, dd, $J = 5,5, 8,3$ Hz), 7,05 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 4,76 (1H, m), 4,67 (1H, m), 4,63 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 3,18 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,71 (3H, s).

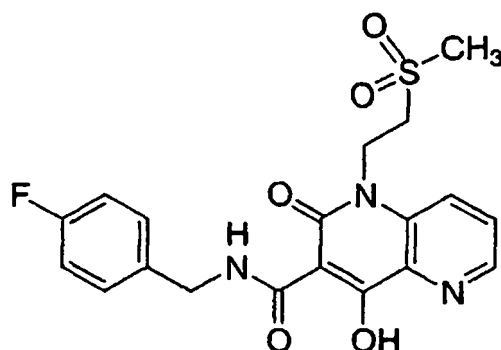
EMAR: calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S} + 1\text{H} = 404,1080$, observada 404,1073.

$\text{C}, \text{H}, \text{N}$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S} + 0,55 \text{TFA}$, $\text{C} = 51,79$, $\text{H} = 4,01$, $\text{N} = 8,86$, hallada $\text{C} = 51,70$, $\text{H} = 3,90$, $\text{N} = 8,86$.

ES 2 291 642 T3

Ejemplo 15

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3, se trató 2-(metiltio)etanamina con 3-fluoro-2-cianopiridina y a continuación se derivatizó más dando el producto.

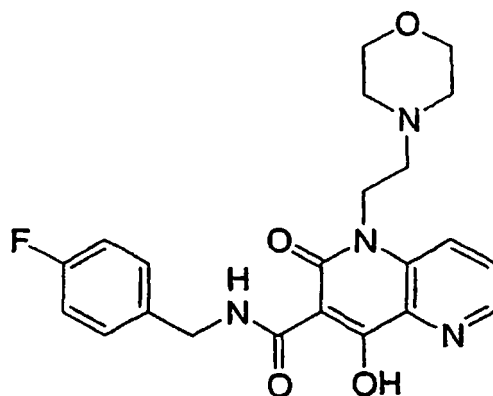
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,34 (1H, sa), 8,75 (1H, dd, $J = 1,1, 4,3$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, dd $J = 4,3, 8,7$ Hz), 7,35 (2H, m), 7,07 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 4,69 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 4,63 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 3,42 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,03 (3H, s).

EMAR: calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} + 1\text{H} = 420,1029$, observada 404,1024.

C, H, N calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} + 0,1$ TFA, C = 53,53, H = 4,23, N = 9,75, hallada C = 53,66, H = 3,81, N = 9,47.

Ejemplo 16

N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



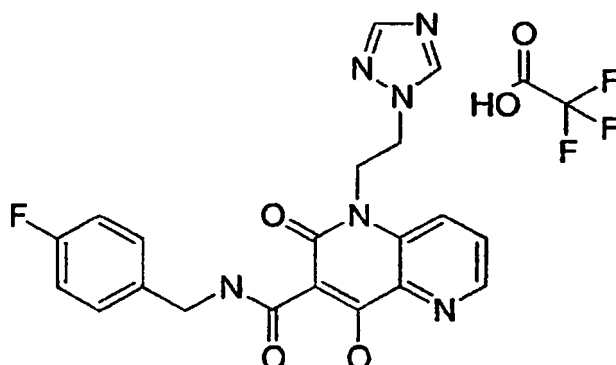
De una manera similar a la descrita para los Ejemplos 2 y 3, se hizo reaccionar 2-morfolin-4-iletanamina (Aldrich) con 3-fluoro-2-ciano piridina y se derivatizó más dando el producto.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10,56 (1H, sa), 9,68 (1H, sa), 8,71 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 4,2, 8,8$ Hz), 7,43 (2H, m), 7,21 (2H, m), 4,62 (4H, m), 4,01 (4H, m), 3,63 (2H, m), 3,43 (2H, m), y 3,21 (2H, m) ppm.

APCI Masa Exacta: Masa Medida $[\text{M}+1] = 427,1796$, Masa Teórica $[\text{M}+1] = 427,1776$

Ejemplo 17

N-(4-fluorobencil)4-hidroxi-2-oxo-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético



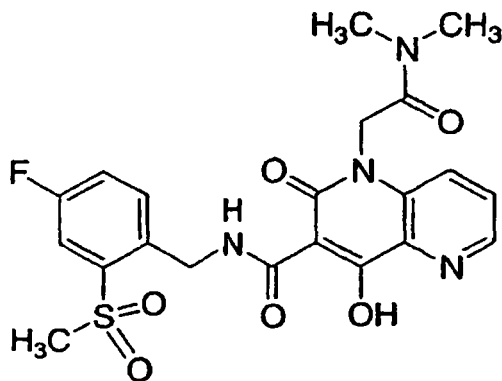
De manera similar a la descrita para los Ejemplos 2 y 3, se hizo reaccionar hidrogenosulfato de 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanaminio (Chembridge Corp.) con 3-fluoro-2-ciano piridina y se derivatizó más dando el producto.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,51 (1H, sa), 8,60 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 8,45 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 4,2, 8,8$ Hz), 7,44 (2H, m), 7,21 (2H, m), 4,64 (2H, t, $J = 5,68$), 4,59 (2H, d, $J = 5,67$), y 4,53 (2H, m) ppm.

APCI Masa Exacta: Masa Medida $[M+Na] = 431,1239$, Masa Teórica $[M+Na] = 431,1238$

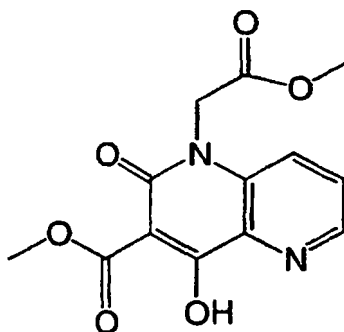
Ejemplo 18

1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-*N*-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 4-hidroxi-1-(2-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo



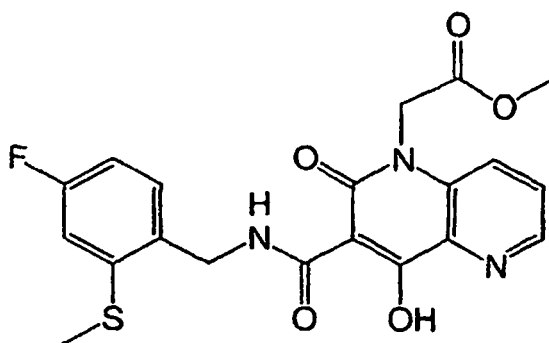
ES 2 291 642 T3

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, se hizo reaccionar clorhidrato de metiléster de glicina con 3-fluoro-2-cianopiridina. Como se describió en el Ejemplo 2, se trató el compuesto ciano resultante bajo condiciones de Pinner dando el éster, que se hizo reaccionar con 3-cloro-3-oxo propionato de metilo dando el producto como un sólido naranja pegajoso.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,62 (1H, d), 8,31 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 5,06 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,70 (3H, s) ppm.

Etapas 2

Preparación de [3-([4-fluoro-2-(metiltio)bencil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acetato de metilo

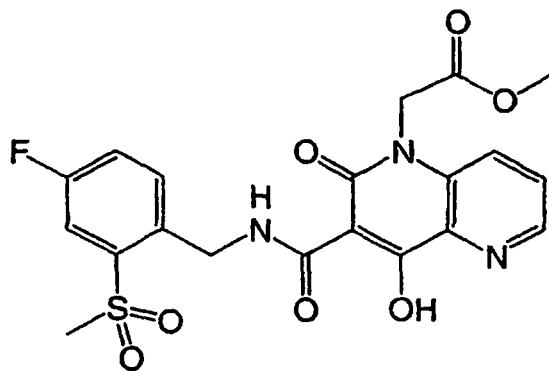


De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, se trató 4-hidroxi-1-(2-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo con 1-[4-fluoro-2-(metiltio)fenil]metanamina en EtOH a 80°C durante 48 horas. Se enfrió la reacción y se recogió el precipitado sólido y se lavó con EtOH dando el producto como un sólido blanco.

ES-EM: calculada 431,4, observada 431,9 (M+1).

Etapas 3

Preparación de [3-([4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acetato de metilo

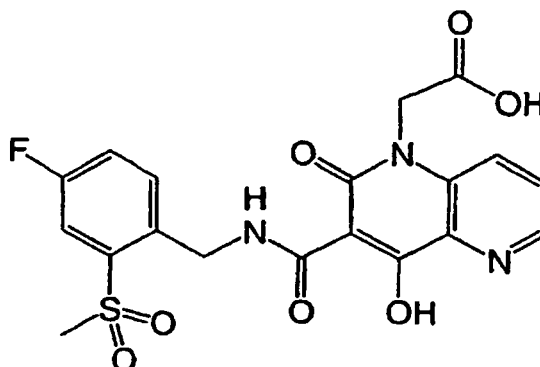


De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3, se trató [3-([4-fluoro-2-(metiltio)bencil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acetato de metilo con ácido m-cloroperoxibenzoico y tras la purificación por HPLC en fase inversa se aisló como un sólido amarillo claro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,58 (1H, sa), 8,66 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 4,0, 8,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,6, 8,6 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 5,5, 8,7 Hz), 7,62 (1H, app. dt, J = 2,6, 8,3 Hz), 5,13 (2H, sa), 4,92 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,70 (3H, s), 3,4 (3H, s).

Etapa 4

Preparación de ácido [3-([4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acético



Se calentó una suspensión de [3-([4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acetato de metilo (77 mg, 0,166 mmol) en NaOH 3N (0,55 ml) a reflujo durante una hora. Se vertió la solución en KHSO₄ al 10% y se extrajo cuatro veces con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el producto como un sólido blanco.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,1 (1H, sa), 10,64 (1H, sa), 8,66 (1H, sa), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,8 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,7 (1H, m), 7,62 (1H, m), 5,04 (2H, sa), 4,93 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,41 (3H, s) ppm.

Etapa 5

Preparación de 1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato

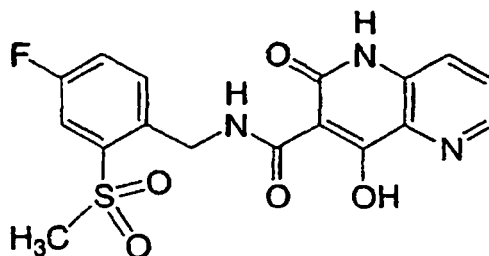
Se saturó DMF seco (0,5 ml) con gas dimetilamina y ácido [3-([4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il]acético (0,40 g, 0,089 mmol) y trietilamina (0,025 ml, 0,178 mmol), y se añadió reactivo de BOP (0,051 g, 0,116 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente, se saturó nuevamente con dimetilamina tras 1 hora y se agitó durante la noche. Se purificó el producto de reacción bruto por HPLC en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua 5:95% (0,1% TFA) hasta 95:5% dando el producto como un sólido amarillo claro.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,68 (1H, sa), 8,64 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,76-7,60 (4H, m), 5,19 (2H, m), 4,93 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,15 (3H, s), y 2,85 (3H, s) ppm.

ES-EM Masa Exacta: C₂₁H₂₁FN₄O₆S Masa Medida [M+1] = 477,1215, Masa Teórica [M+1] = 477,1239

Ejemplo 19

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



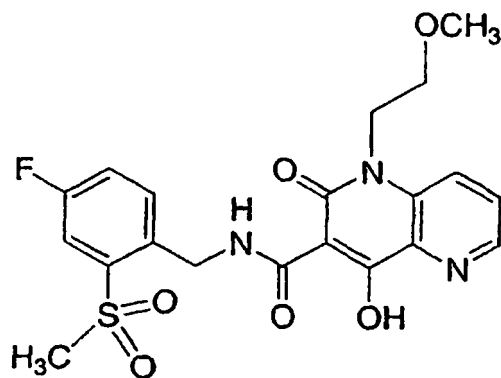
Se preparó el compuesto de manera similar a la descrita para los Ejemplos 1 y 3.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,99 (1H, sa), 10,79 (1H, sa), 8,58 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,77-7,68 (5H, m), 4,94 (2H, d, J = 5,7 Hz), y 3,40 (3H, s) ppm.

ES-EM Masa Exacta: Masa Medida [M+1] = 392,0711, Masa Teórica [M+1] = 392,0711

Ejemplo 20

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]4-hidro-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



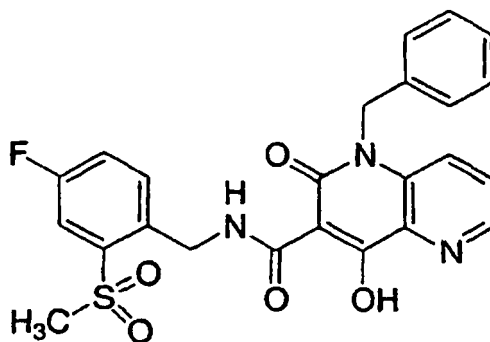
De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3, se hizo reaccionar 2-(metoxietil)metanamina con 3-fluoro-2-cianopiridina y a continuación se derivatizó más dando el producto.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,88 (1H, sa), 8,67 (1H, d, $J=4,3$ Hz), 8,00 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,79 (1H, m), 7,70 (1H, dd, $J=5,2, 8,4$ Hz), 7,57 (1H, m), 7,33 (1H, m), 4,98 (2H, d, $J=6,22$ Hz), 4,44 (2H, m), 3,73 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,25 (3H, s) ppm.

ES-EM Masa Exacta: Masa Medida $[M+1] = 450,1127$, Masa Teórica $[M+1] = 450,1135$.

Ejemplo 21

1-Bencil-*n*-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



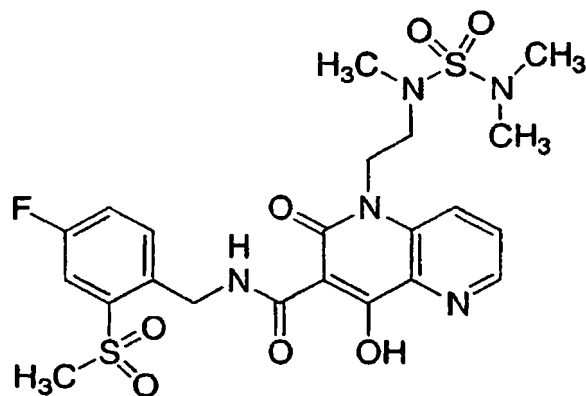
De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 2 y 3, se hizo reaccionar bencilamina con 3-fluoro-2-cianopiridina y a continuación se derivatizó más dando el producto.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,89 (1H, sa), 8,67 (1H, d, $J=4,2$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J=2,8, 8,2$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J=5,1, 8,6$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J=4,3, 8,7$ Hz), 7,28-7,36 (4H, m), 7,15 (2H, d, $J=7,14$ Hz), 5,52 (2H, s), 5,00 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 3,23 (3H, s) ppm.

ES-EM Masa Exacta: Masa Medida $[M+1] = 482,1178$, Masa Teórica $[M+1] = 482,1186$.

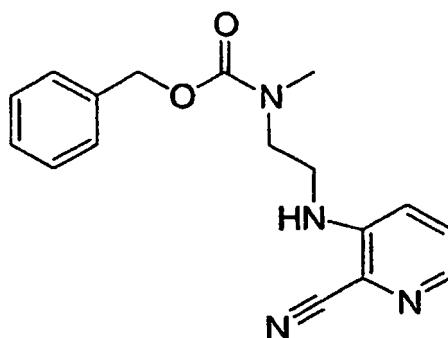
Ejemplo 22

1-{2-[[[(dimetilamino)sulfonyl](metil)amino]etil]-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Etapa 1

Preparación de 2-[(2-cianopiridin-3-il)amino]etil(metil)carbamato de bencilo

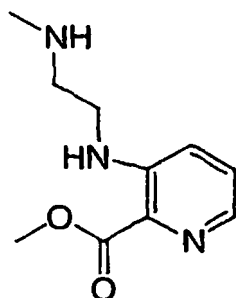


Se hizo reaccionar una solución de 2-(metilamino)etilcarbamato de bencilo (preparada como se describió en el ejemplo 7, 14 g, 72,1 mmol) en DMSO (20 ml) con 3-fluoro-2-cianopiridina (véase el ejemplo 2, 8 g, 5,5 mmol) en un recipiente a presión a 85°C durante la noche. Se diluyó la mezcla resultante con CHCl₃ (100 ml) y se añadió a la parte superior de una columna de gel de sílice (150 mm por 177,8 mm (7 pulgadas)) empaquetado con EtOAc al 20%/Hexanos. Se eluyó la columna con un gradiente de EtOAc al 20%/Hexanos hasta EtOAc al 100% y se combinaron las fracciones limpias y se evaporaron dando el producto como un aceite amarillo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,97 (1H, sa), 7,4-7,3 (5H, m), 7,15 (1H, m), 7,03 (1H, sa), 6,85 (1H, m), 5,17 (2H, s), 3,55 (2H, m), 3,40 (2H, m), 2,99 (3H, s) ppm.

Etapa 2

Preparación de 3-{[2-(metilamino)etil]amino}piridin-2-carboxilato de metilo



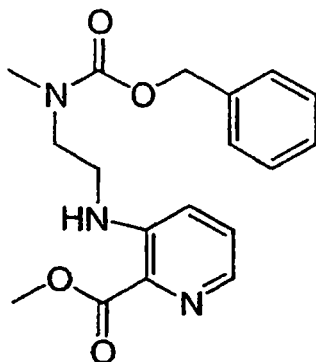
ES 2 291 642 T3

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, se disolvió 2-[(2-cianopiridin-3-il)amino]etilcarbamato de bencilo (11,9 g, 38,3 mmol) en MeOH y se trató con HCl gas y agua dando el éster. La reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se adsorbió al gel de sílice. Se eluyó el producto con CHCl₃ saturado con NH₃, se recogieron las fracciones y se evaporaron dando el producto como un aceite amarillo que cristalizó tras permanecer en reposo.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,0 (1H, dd, J = 0,8, 4,2 Hz), 7,88 (1H, sa), 7,27 (1H, dd, oculto, J = 4,2 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,32 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,49 (3H, s) ppm.

Etapas 3

Preparación de 3-[(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo

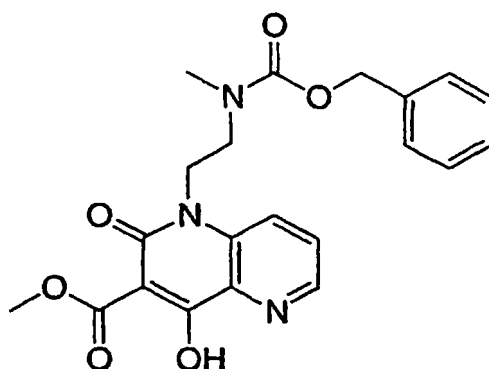


Se trató una solución de 3-[(2-aminoetil)amino]piridin-2-carboxilato de metilo (3,9 g, 18,6 mmol) en CHCl₃ (25 ml) con piridina (3 ml, 37,3 mmol), a continuación con 1-[(benciloxi)carbonil]oxilpirrolidin-2,5-diona (Aldrich, 5,57 g, 22,3 mmol) durante ½ hora. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo tres veces con CHCl₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó dando un aceite. Se purificó el producto bruto sobre gel de sílice usando un sistema ISCO de fase normal y eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50% hasta 90%/Hexanos. Se combinaron las fracciones limpias dando el producto como un aceite.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,0 (1H, da, J = 12,72 Hz), 7,84 (1H, sa), 7,36 (5H, sa), 7,26 (1H, sa), 7,02-6,95 (1H, m), 5,16 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,4-3,28 (4H, m), 3,0 (3H, s) ppm.

Etapas 4

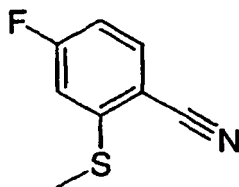
Preparación de 1-{2-[(benciloxi)carbonil](metil)amino-etil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo



De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 2, se trató 3-[(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo con NaH y 3-cloro-3-oxopropionato de metilo. Tras la reacción acuosa, se trituro el aceite resultante con éter y CH₂Cl₂ dando el producto como un sólido blancuzco. Se obtuvo más producto de la purificación por HPLC en fase inversa del licor madre.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,23 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,4-7,25 (5H, m), 7,1 (1H, m), 5,06 (1H, s), 4,99 (1H, s), 4,2 (2H, sa), 3,6 (3H, s), 3,38 (2H, sa), 2,86 (3H, s) ppm.

Etapa 5

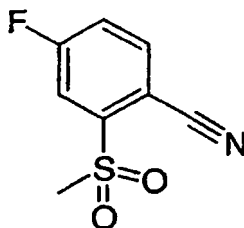
Preparación de 4-fluoro-2-(metiltio)benzonitrilo

Se colocó 2,4-difluorobenzonitrilo (2,0 g, 14,38 mmol) y tiometóxido (1,02 g, 14,38 mmol) en un matraz de base redonda de 100 ml secado en un horno, equipado con un condensador de reflujo. Se añadió tolueno (40 ml) y se puso la solución de reacción bajo una atmósfera de Argón. Se calentó la reacción hasta 90°C durante 48 horas. Se enfrió la reacción bruta y se concentró en vacío. Se resuspendió el residuo en cloruro de metileno y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y concentró dando un sólido blanco. Se disolvió el sólido en una cantidad mínima de cloruro de metileno y se purificó en una columna ISCO (110 g de sílice) con un gradiente de hexanos al 100% hasta 80%/ etilacetato al 20% durante 15 minutos a 45 ml/min, a continuación EtOAc al 20%/ Hexanos al 80% durante 5 minutos. Las fracciones recogidas se evaporaron en vacío dando el material deseado en una proporción de 4-fluoro-2-(metiltio)benzonitrilo : 2-fluoro-4-(metiltio)benzonitrilo de 7,5:1. Se usó el sólido blanco en la siguiente etapa sin otra purificación.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, regioisómero principal) δ 7,56 (1H, dd, J = 5,58, 8,51 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,38, 9,34 Hz), 6,88 (1 H, dt, J = 2,38, 8,24 Hz), 2,54 (3H, s) ppm.

EI EMAR masa exacta calculada para C₈H₆FNS 167,0203, hallada 167,0205

Etapa 6

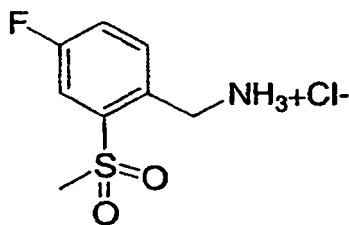
Preparación de 4-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo

Se disolvió 4-fluoro-2-(metiltio)benzonitrilo (1,59 g, 9,51 mmol, mezcla 7,5:1 de regioisómeros de la Etapa 1) en cloruro de metileno (50 ml) y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (60% en peso, 4,6 g, 16 mmol). Se puso la reacción bajo una atmósfera de Argón y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml). La fase orgánica contenía aún algo de ácido 3-cloroperoxibenzoico por el análisis LC-EM por lo que se añadió 1 ml de DMSO y se agitó durante 1 hora. A continuación se extrajo la fase orgánica otra vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y concentró dando el material deseado como una proporción de 4-fluoro-2-(metilsulfonyl) benzonitrilo:2-fluoro-(metilsulfonyl)-benzonitrilo de 7:1. La cristalización selectiva desde metanol, filtración y secado en vacío dio el 4-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzonitrilo deseado como cristales blancos.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, regioisómero principal) δ 7,93 (1H, dd, J = 4,77, 8,51 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2,36, 7,70 Hz), 7,45 (1 H, ddd, J = 2,56, 7,24, 8,47 Hz), 3,28 (3H, s) ppm.

EI EMAR masa exacta calculada para C₈H₆FNSO₂ 199,0103, hallada 199,0103

Etapa 7

Preparación de cloruro de 1-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil]metanaminio

Se añadió 4-fluoro-2-(metilsulfonil)benzonitrilo (5,6 g, 28,1 mmol) a una botella de Parr seca. Se añadieron metanol (50 ml) y HCl concentrado (10 ml) y la solución de la reacción se puso bajo una atmósfera de Argón. Se añadió Pd al 10%/C (1 gramo) y el recipiente de la reacción se colocó en un aparato de hidrogenación de Parr. Se colocó la reacción bajo una atmósfera de H₂ (3,40 atm (50 psi)) y se agitó durante la noche. Tras la noche, la proporción de material de partida con respecto al producto fue de 50:50. La reacción se filtró a través de celite y se concentró lentamente. Se añadieron HCl concentrado (10 ml) y Pd al 10%/C (1 gramo) y la reacción se puso nuevamente bajo H₂ (3,40 atm (50 psi)). La reacción se agitó nuevamente durante la noche. Se filtró la reacción bruta a través de celite y se concentró dando el material deseado como un sólido blanco.

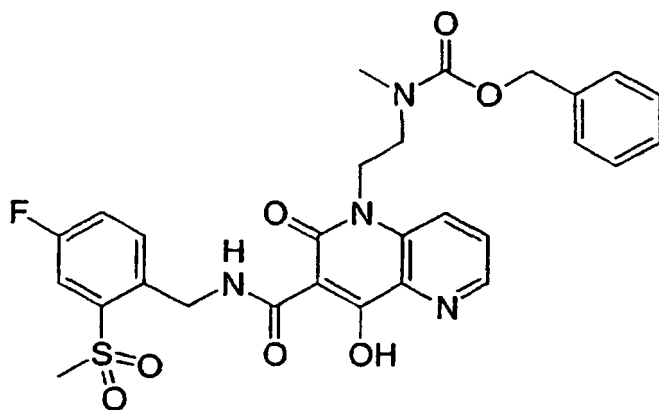
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86 (1H, dd, J = 2,74, 8,24 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 5,03, 8,51 Hz), 7,57 (1H, dt, J = 2,75, 8,15 Hz), 4,45 (2H, s), 3,27 (3H, s) ppm.

EM calculada para C₈H₁₀FNO₂S 203 (MH⁺), hallada 204.

El EMAR masa exacta calculada para C₈H₁₀FNO₂S 203,0410, hallada 203,0416

C,H,N calculada para C₈H₁₀FNO₂S 1,1 HCl %C 39,49, %H 4,6, %N 5,76, hallada %C 39,50, %H 4,34, %N 5,56

Etapa 8

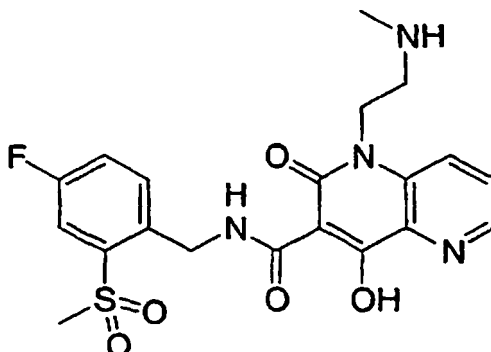
Preparación de 2-[3-([4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil(metil)carbamato de bencilo

Se trató una solución de 1-{2-[[[benciloxi]carbonil](metil)amino]-etil}-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,21 mmol) en MeOH (6 ml) con base de Hunig (0,33 ml, 1,82 mmol) y cloruro de 1-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil]metanaminio (0,35 g, 1,46 mmol) y se calentó a 80 grados C en un recipiente de reacción sellado. Tras la noche, se añadieron otros 0,5 equivalentes de la amina y 1,5 equivalentes de la base de Hunig y la reacción se calentó hasta que el análisis por HPLC mostró la desaparición del material de partida. Se enfrió la reacción y se recogieron mediante filtración los sólidos que precipitaron dando el producto puro.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,2 (1H, sa), 6,3 (1H, da), 7,9 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,65 (2H, m), 7,55 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,3 (4H, m), 7,1 (1H, m), 5,05 (1H, s), 4,95 (1H, s), 4,8 (2H, sa), 4,2 (2H, sa), 3,4 (3H, s), 3,4 (3H, s), 2,88 (2H, sa) ppm.

Etapa 9

Preparación de N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-[2-(metilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Se enfrió una solución de 2-[3-([4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]etil(metil)carbamato de bencilo (0,55 g, 0,94 mmol) en MeOH (10 ml) en un tubo de presión hasta -78 grados C y se saturó con HCl gas. El volumen en el matraz aumentó de manera notable. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche, a continuación se enfrió hasta -78 grados C y se ventéó. Se transfirió la reacción a un matraz de base redonda y se eliminaron los disolventes bajo vacío. Se suspendió la reacción en tolueno y se evaporó dando el producto como un sólido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,7 (1H, m), 9,2-9,1 (1H, m), 8,67 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 4,3, 8,7 Hz), 7,6-7,2 (2H, m), 7,63 (1H, app t, J = 2,7, 8,5 Hz), 4,95 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,6 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,16 (2H, sa), 2,56 (3H, sa) ppm.

Etapa 10

Preparación de 1-[2-[[dimetilamino)sulfonyl](metil)amino]etil]-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida

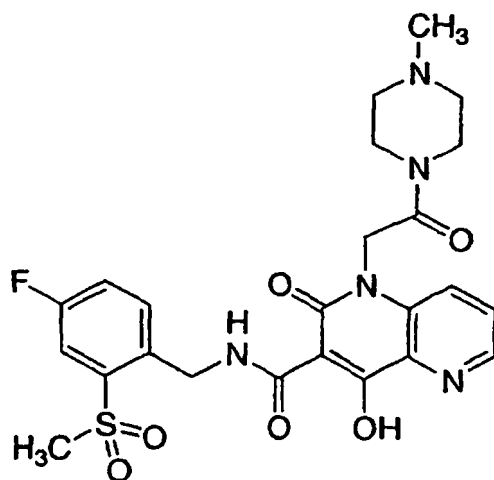
Se trató una solución de N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-[2-(metilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida (0,07 g, 0,16 mmol) en DMF (3 ml) con cloruro de dimetilsulfamoilo (0,44 g, 0,31 mmol) y base de Hunig (0,11 ml, 0,62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Tras una hora se añadió más cloruro de dimetilsulfamoilo. Se inyectó la reacción directamente en una columna de HPLC en fase inversa y se recogió el compuesto tras eluir con un gradiente de agua al 95%/acetonitrilo hasta agua al 5%/acetonitrilo. Se combinaron las fracciones, se evaporaron y se liofilizó el aceite bruto desde acetonitrilo y agua dando el producto como un sólido esponjoso.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,77 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 2,7, 8,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 5,1, 13,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 4,3, 8,8 Hz), 7,33 (1H, app dt, J = 2,7, 8,0 Hz), 4,98 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,48 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,24 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,79 (6H, s) ppm.

ES-EM Masa Exacta: Masa Medida $[M+1] = 556,1325$, Masa Teórica $[M+1] = 556,1330$.

Ejemplo 23

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



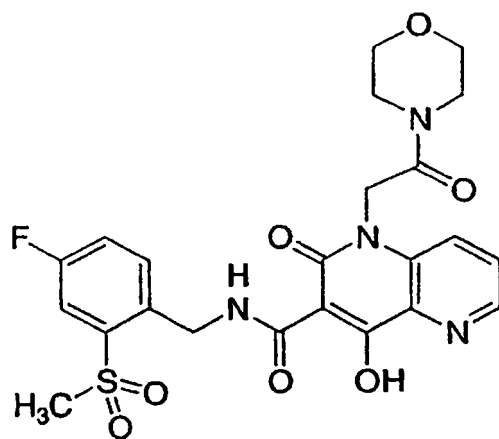
El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 18.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,6 (1H, sa), 9,88 (1H, sa), 8,65 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,97 Hz), 7,8-7,7 (3H, m), 7,64 (1H, m), 5,4 (1H, d, J = 16,4 Hz), 5,16 (1H, d, J = 16,4 Hz), 4,91 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,3 (2H, m), 3,5 (8H, m), 3,2 (1H, m), 3,0 (1H, m), 2,88 (3H, s).

ES-EM Masa Exacta: Masa Medida [M+1] = 532,1652, Masa Teórica [M+1] = 532,1661.

Ejemplo 24

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



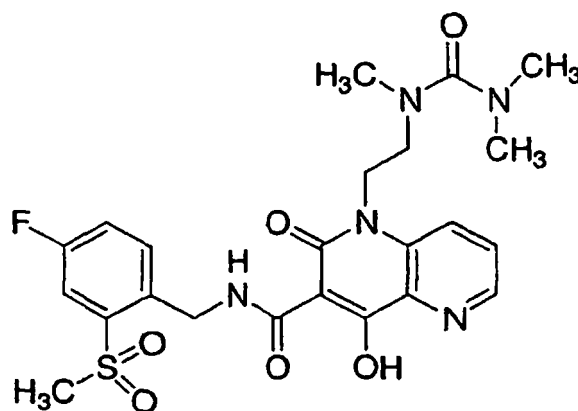
El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 18.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,68 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78-7,59 (4H, m), 5,23 (2H, s), 4,92 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,7 (2H, sa), 3,6-3,4 (6H, m), 3,40 (3H, s) ppm.

ES-EM Masa Exacta: Masa Medida [M+1] = 519,1338, Masa Teórica [M+1] = 519,1344.

Ejemplo 25

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-1-{2-[[dimetilamino]carbonil](metil-amino)etil}-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



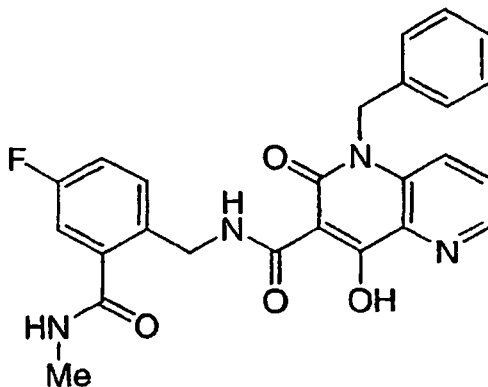
El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 22, usando *N*-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-1-[2-(metilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida y cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,8 (1H, m), 8,72 (1H, d, $J = 3,74$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 2,7, 8,1$ Hz), 7,71 (2H, m), 7,33 (1H, app t, $J = 2,7, 8,1$ Hz), 4,87 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,49 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,85 (6H, s).

ES-EM Masa Exacta: Masa Medida $[M+1] = 520,1642$, Masa Teórica $[M+1] = 520,1661$.

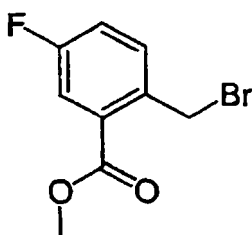
Ejemplo 26

1-Bencil-*N*-[4-fluoro-2-[(metilamino)carbonil]bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Etapa 1

2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo



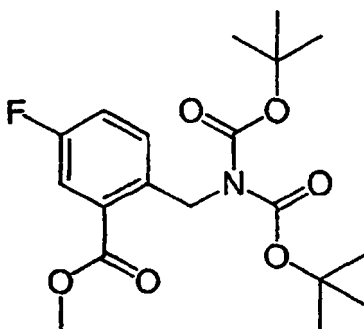
ES 2 291 642 T3

Se disolvió 5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (Maybridge, 5 g, 29,7 mmol) en CCl_4 (50 ml) sin tomar precauciones para mantener una atmósfera seca. Se añadió N-bromosuccinimida (5,82 g, 32,7 mmol) y peróxido de benzoílo (0,36 g, 1,48 mmol) y la reacción se llevó a reflujo durante la noche. Se añadieron otros 0,3 equivalentes de NBS y 0,01 equivalentes de peróxido de benzoílo y la reacción se mantuvo a reflujo durante 4 horas, a continuación se enfrió, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-10%/Hexanos. Se recogieron las fracciones dando el producto, que fue una mezcla de materiales mono y bis-bromados, como un aceite transparente.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, picos de producto principal) δ 7,67 (1H, dd, $J = 2,8, 9$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 5,4, 9$ Hz), 7,20 (1H, m), 4,93 (2H, s), 3,95 (3H, s) ppm.

Etapa 2

2-[[bis(terc-butoxicarbonil)amino]metil]-5-fluorobenzoato de metilo

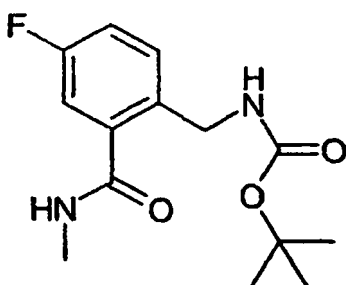


En un matraz seco bajo nitrógeno, se disolvió iminodicarboxilato de di-terc-butilo (Aldrich, 3,86 g, 17,8 mmol) en DMF seco (5 ml) y se trató con NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,71 g, 17,8 mmol). Una vez que cesó la evolución de gas, se añadió 2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo (4 g, 16,2 mmol) disuelto en DMF (5 ml). Se añadieron otros 5 ml de DMF para ayudar a la agitación. La reacción se agitó durante 2 horas, a continuación se repartió entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtró y concentró y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo en primer lugar con tolueno, posteriormente con un gradiente de MeOH al 0-5%/CHCl₃. Se sometió el producto impuro obtenido de esta manera nuevamente a cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30%/Hexanos. Se obtuvo el producto como un aceite transparente.

RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,63 (1H, dd, $J = 2,8, 9,4$ Hz), 7,52 (1H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 5,3, 8,7$ Hz), 4,98 (2H, s), 3,86 (3H, s), 1,38 (s, 18H) ppm.

Etapa 3

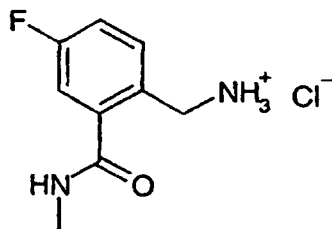
Preparación de 4-fluoro-2-[(metilamino)carbonil]-bencilcarbamato de terc-butilo



Se trató una solución de 2-[[bis(terc-butoxicarbonil)amino]metil]-5-fluorobenzoato de metilo (5,0 g, 13,04 mmol) en tolueno (40 ml) con metilamina gas a -78°C hasta que la solución se saturó. A continuación se colocaron los contenidos de la reacción en un bomba de acero y se calentaron hasta 70°C durante la noche. Tras enfriar se concentró, la reacción y posteriormente se trituraron los sólidos con éter. Se recogieron los sólidos resultantes mediante filtración en vacío. Como resultado de las condiciones de reacción relativamente rigurosas uno de los grupos protectores de BOC se eliminó de la molécula.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,41 (1H, dd, $J = 5,6, 8,3$ Hz), 7,14-7,06 (2H, m), 6,64 (1H, sa), 5,69 (1H, sa), 4,26 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,98 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 1,41 (9H, s) ppm.

Etapa 4

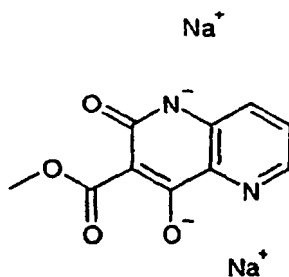
Preparación de cloruro de {4-fluoro-2-[(metilamino)carbonil]fenil}metanaminio

Se enfrió una solución de 4-fluoro-2-[(metilamino)carbonil]-bencilcarbamato de terc-butilo (2,59 g, 9,17 mmol) en EtOAc (75 ml) a -78°C . Tras enfriar, se retiraron los sólidos precipitados de la solución. Se añadió HCl gas a la suspensión hasta alcanzar saturación, momento en el que la reacción se volvió homogénea. Tras añadir el HCl gas se reemplazó el baño de hielo seco por un baño de agua helada y la reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C . La solución se concentró lentamente y a continuación se disolvió nuevamente en EtOAc y este procedimiento se repitió dos o más veces. Los sólidos resultantes se trituraron desde EtOAc y se recogieron sólidos blancos esponjosos mediante filtración en vacío.

RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 8,82 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 8,34 (3H, sa), 7,64 (1H, dd, $J = 5,6, 8,5$ Hz), 7,49-7,41 (2H, m), 4,04 (2H, s), 2,80 (3H, d, $J = 4,5$ Hz) ppm.

El compuesto anterior (cloruro de ({4-fluoro-2-[(metilamino)carbonil]fenil}metanaminio) puede también prepararse de otras maneras, una de las cuales es la siguiente: puede bromarse 4-fluoro-2-yodo-1-metilbenceno (Maybridge) como se describió en la etapa 1 en el esquema anterior dando 1-(bromometil)-4-fluoro-2-yodobenceno, y a continuación tratarse con iminodicarboxilato de di-terc-butilo dando 4-fluoro-2-yodobencilimidodicarbonato de di-terc-butilo. Este yoduro puede carbonilarse a continuación calentando bajo presión con monóxido de carbono, dppf, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, una base de amina como diisopropiletilamina y un gran exceso de metilamina en un disolvente como DMF dando di(terc-butil) 4-fluoro-2-[(metilamino)carbonil]bencilimidodicarbonato que contiene algún material mono (terc-butil) imidodicarbonatado. A continuación puede tratarse esta mezcla con HCl gas en un disolvente como Acetato de Etilo a baja temperatura para eliminar el(los) grupo(s) (terc-butil) imidodicarbonato, dando cloruro de {4-fluoro-2-[(metilamino)-carbonil]fenil}metanaminio.

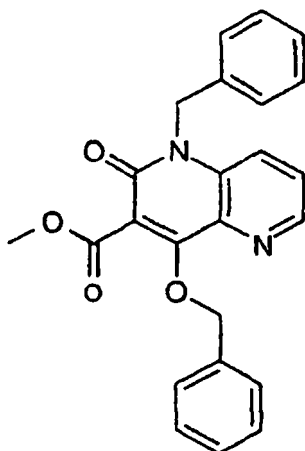
Etapa 5

Preparación de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (sal de bis sodio)

A una solución de 3-[(3-metoxi-3-oxopropanoil)amino]-piridin-2-carboxilato de metilo (7,3 g, 29,9 mmol, preparado como se describió en el ejemplo 1) en THF anhidro (100 ml), se le añadió metóxido de sodio sólido (3,9 g, 72,4 mmol) a 0°C . Inmediatamente tras la adición del metóxido de sodio, se formaron sólidos en la solución. A continuación se retiró el baño de hielo y se agitó la suspensión durante otras 0,5 horas. Posteriormente se filtró la suspensión a través de un embudo de filtración de porosidad media dando sólidos amarillos.

RMN de ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,17 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J = 4,4, 8,4$ Hz), 3,72 (3H, s) ppm.

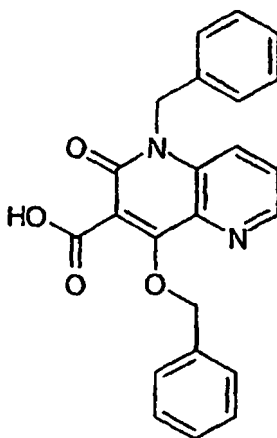
Etapa 6

Preparación de 1-bencil-4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de la sal sódica de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,57 mmol) en agua (50 ml) se le añadió una solución de bromuro de bencilo (3,89 g, 22,72 mmol) en cloruro de metileno (50 ml). A continuación se añadió a la solución bifásica bromuro de tetrabutilamonio (1,2 g, 3,79 mmol) y la reacción se selló y se calentó hasta 50°C. Tras agitar durante la noche la reacción se enfrió y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa una vez con cloruro de metileno y se secaron los orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se separó la mezcla bruta por medio de cromatografía de fase normal usando un cartucho Isco de 120 gramos de gel de sílice con un gradiente de 50 minutos a 40 ml/minuto de EtOAc al 10% hasta 60%/hexanos. Los tubos que contenían el producto deseado se concentraron y se llevaron a la siguiente etapa.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,55 (1H, m), 7,59 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,37-7,16 (9H, m), 5,69 (2H, s), 5,46 (2H, s), 3,87 (3H, s) ppm. EM calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 400(M), hallada 401 (MH+)

Etapa 7

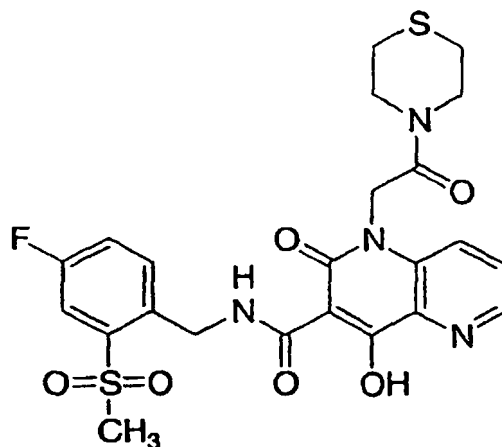
Preparación de ácido 1-bencil-4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxílico

A una solución de 1-bencil-4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (0,65 g, 1,62 mmol) en THF (20 ml) se le añadió hidróxido de sodio (16,2 ml, 1N) y la solución se calentó hasta 80°C y tras 1,5 horas se completó la reacción. Se dejó enfriar la reacción y a continuación se eliminó el THF dejando el producto en agua. Se acidificó el agua con HCl 1N para ajustar el pH hasta 3 y se recogieron los sólidos brutos resultantes mediante filtración en vacío y se retomaron como tales.

EM calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 386(M), hallada 387 (MH+)

Ejemplo 27

N-[4-Fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamida



El compuesto se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 18 y se liofilizó desde dioxano dando el producto como un sólido blancuzco.

RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 10,6 (1H, sa), 8,65 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,8-7,6 (4H, m), 5,22 (2H, sa), 4,93 (2H, da, J = 5,1 Hz), 3,86 (2H, sa), 3,8-3,6 (2H, sa), 3,57 (3H, s), 2,8 (2H, sa), 2,6 (2H, sa) ppm.

EM calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 534 (M), hallada 534,9 (MH $^+$) EM por electrovaporización.

Ejemplo 28

Composiciones Orales

Como una forma de realización específica de una composición oral de un compuesto de esta invención, se formulan 50 mg de un compuesto del Ejemplo 1 con lactosa finamente dividida suficiente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0. Las composiciones orales encapsuladas que contienen cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 2-27 pueden prepararse de manera similar.

Ejemplo 29

Ensayo de Integrasa de VIH: Transferencia de Hebras Catalizada por Integrasa Recombinante

Los ensayos para actividad de transferencia de hebras de integrasa se realizaron según el procedimiento descrito en el Ejemplo 193 del documento WO 02/30930 para integrasa recombinante. Los compuestos representativos de la presente invención exhiben inhibición de actividad de transferencia de hebras en este ensayo. Por ejemplo, los compuestos preparados en los Ejemplos 1-27 se probaron en el ensayo de integrasa y se encontró que todos tienen CI_{50} inferior a 0,5 micromolar.

En Wolfe, A.L. y col., J. Virol. 1996, 70: 1424-1432, Hazuda y col., J. Virol. 1997, 71: 7005-1011; Hazuda y col., Drug Design and Discovery 1997, 15: 17-24; y Hazuda y col., Science 2040, 287: 646-650 puede encontrarse más descripción sobre cómo realizar el ensayo usando complejos armados previamente.

Ejemplo 30

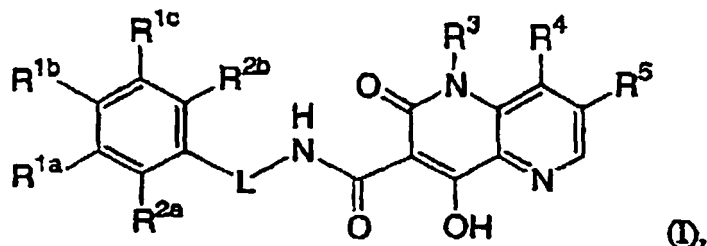
Ensayo para inhibición de la replicación de VIH

Se realizaron los ensayos para inhibición de infección aguda por VIH de células T linfoides según Vacca, J.P. y col., (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU 91, 4096. Los compuestos representativos de la presente invención exhiben inhibición de la replicación de VIH en este ensayo. Por ejemplo, los compuestos preparados en los Ejemplos 1-27 se probaron en el presente ensayo y se encontró que todos tienen CI_{95} inferior a 5 micromolar.

Aunque la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que caen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la que

L es un conector que conecta el átomo de carbono del anillo fenilo con el nitrógeno del resto -NH, en la que L es CH₂;

R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son cada uno independientemente -H, halógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

- (1) -H,
- (2) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)R^b, N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -N(R^a)SO₂N(R^aR^b),
- (3) alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente que es cicloalquilo C₃₋₈, arilo, o heteroarilo, en el que:
 - (a) el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, o fenilo;
 - (b) el arilo es un anillo carbocíclico aromático o un sistema de anillos carbocíclicos aromáticos condensados, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, alquilo C₁₋₆-C(=O)R^a, -CO₂R^a, alquilo C₁₋₆-CO₂R^a, -OCO₂R^a, alquilo C₁₋₆-OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, alquilo C₁₋₆-S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)SO₂R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)SO₂R^b, -N(R^a)C(=O)R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-N(R^a)SO₂N(R^aR^b), fenilo, alquil C₁₋₆-fenilo, -O-fenilo, alquil C₁₋₆-O-fenilo, HetA, o alquil C₁₋₆-HetA; en el que cada HetA es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que cada HetA está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, opcionalmente sustituido 1 hasta 4, ó 1 hasta 3, ó 1 ó 2 sustituyentes; o está opcionalmente monosustituido) cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, o -CO₂R^a; y
 - (c) el heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos o un sistema de anillos bicíclico heteroaromáticos de 9 ó 10 miembros que contiene desde 1 hasta 6 heteroátomos, en el que los heteroátomos en el heteroarilo se seleccionan independientemente de N, O y S; y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, alquilo C₁₋₆-C(=O)R^a, -CO₂R^a, alquilo C₁₋₆-CO₂R^a, -OCO₂R^a, alquilo C₁₋₆-OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, alquilo C₁₋₆-S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), alquilo C₁₋₆-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)SO₂R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)SO₂R^b, -N(R^a)C(=O)R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, alquilo C₁₋₆-N(R^a)CO₂R^b, fenilo, alquil C₁₋₆-fenilo, u oxo;
- (4) -O-alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S(O)_nR^a, -N(R^a)CO₂R^b, o -C(=O)N(R^aR^b),

- (5) -OH,
 (6) halo,
 5 (7) -NO₂,
 (8) -CN,
 10 (9) -C(=O)R^a,
 (10) -CO₂R^a,
 (11) -S(O)_nR^a,
 15 (12) -SO₂N(R^aR^b),
 (13) -N(R^aR^b),
 20 (14) -C(=O)N(R^aR^b),
 (15) -N(R^a)SO₂R^b,
 (16) -OC(=O)N(R^aR^b),
 25 (17) -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b),
 (18) -N(R^a)-alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b),
 30 (19) -N(R^a)-C(=O)-alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b),
 (20) -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b),
 (21) -OCO₂R^a,
 35 (22) -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b),
 (23) -N(R^a)-SO₂-alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b),
 40 (24) -N(R^a)C(=O)R^b,
 (25) -N(R^a)CO₂R^b,
 45 (26) -S-alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b), o
 (27) -N(SO₂R^a)-alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b);

R³ es

- (1) -H,
 (2) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-C(=O)-alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂-alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b), N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -G-alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b) en el que G es O o S o N(SO₂R^a),
 60 con la condición de que ninguno de los siguientes sustituyentes esté unido al carbono en el grupo alquilo C₁₋₆ que está unido al nitrógeno del anillo: -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -NO₂, -N(R^aR^b), -OC(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-C(=O)-alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), -OCO₂R^a, -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂-alquilo C₁₋₆-N(R^aR^b), N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, o -G-alquilo C₁₋₆-C(=O)N(R^aR^b) en el que G es O o N(SO₂R^a),
 65 (3) alquilo C₁₋₆ sustituido con uno de:

- (i) $-R^k$,
- (ii) $-S(O)_n-R^k$,
- (iii) $-S(O)_n$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,
- (iv) $-C(=O)-R^k$,
- (v) $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,
- (vi) $-C(=O)N(R^a)-R^k$, o
- (vii) $-C(=O)N(R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

(4) alquilo C_{2-6} sustituido con uno de:

- (i) $-O-R^k$,
- (ii) $-O$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,
- (iii) $-N(R^a)-R^k$,
- (iv) $-N(R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,
- (v) $-N(R^a)C(=O)-R^k$,
- (vi) $-N(R^a)C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,

con la condición de que el sustituyente no esté unido al carbono en el grupo alquilo C_{2-6} que está unido al átomo de nitrógeno de anillo,

- (5) $-S(O)_nR^a$,
- (6) $-SO_2N(R^aR^b)$,
- (7) alqueno C_{2-6} , opcionalmente sustituido con un sustituyente que es $-C(=O)-N(R^aR^b)$ o $-R^k$,
- (8) alquino C_{2-5} , opcionalmente sustituido con un sustituyente que es $-CH_2N(R^aR^b)$, $-CH_2OR^a$, o $-R^k$,
- (9) $-R^k$,
- (10) $-S(O)_n$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$,
- (11) $-N(R^a)C(=O)-R^k$, o
- (12) $-N(R^a)C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-R^k$;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente

- (1) $-H$,
- (2) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-OCO_2R^a$, $-S(O)_nR^a$, $-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)-SO_2$ -alquilo $C_{1-6}-N(R^aR^b)$, $N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)CO_2R^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, o $-G$ -alquilo $C_{1-6}-C(=O)N(R^aR^b)$ en el que G es O o S o $N(SO_2R^a)$,
- (3) $-SO_2N(R^aR^b)$, o
- (4) alquilo $C_{1-6}-R^m$;

cada R^a y R^b es independientemente $-H$, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-8} ;

R^k es un carbociclo o un heterociclo;

ES 2 291 642 T3

cada R^m es independientemente un carbociclo o un heterociclo;

5 cada carbociclo es independientemente (i) un anillo monocíclico C_3 a C_8 , saturado o insaturado, (ii) un sistema de anillos bicíclico C_7 a C_{12} , o (iii) un sistema de anillos tricíclico C_{11} a C_{16} , en el que cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de o está condensado con otro anillo o anillos y cada anillo está saturado o insaturado; en el que el carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente

- (1) halógeno,
- 10 (2) -OH,
- (3) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a,
15 -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)SO₂R^b, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)SO₂R^b, fenilo, -O-fenilo, o HetB,
- (4) haloalquilo C_{1-6} ,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
- 20 (6) -O-haloalquilo C_{1-6} ,
- (7) -CN,
- 25 (8) -NO₂,
- (9) -N(R^aR^b),
- (10) -C(=O)N(R^aR^b),
- 30 (11) -C(=O)R^a,
- (12) -CO₂R^a,
- 35 (13) -OCO₂R^a,
- (14) -S(O)_nR^a,
- 40 (15) -N(R^a)SO₂R^b,
- (16) -SO₂N(R^aR^b),
- (17) -N(R^a)C(=O)R^b,
- 45 (18) -N(R^a)CO₂R^b,
- (19) fenilo,
- 50 (20) -O-fenilo, o
- (21) HetB,

55 en el que cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que cada HetB está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , oxo, o -CO₂R^a;

60 cada heterociclo es independientemente (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado, de 4 a 8 miembros, (ii) un sistema de anillos bicíclico de 7 a 12 miembros, o (iii) un sistema de anillos tricíclico de 11 a 16 miembros; en el que cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de o está condensado a otro anillo o anillos y cada anillo está saturado o insaturado; el anillo monocíclico, sistema de anillos bicíclico, o sistema de anillos tricíclico contiene desde 1 hasta 6 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y en el que cualquiera de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está(n) opcionalmente oxidado(s), y cualquiera de los heteroátomos está(n) opcionalmente cuaternizado(s);
65 en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente

- (1) halógeno,
- (2) -OH,
- 5 (3) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más, cada uno de los cuales es independientemente -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)_nR^a, -N(R^a)SO₂R^b, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, fenilo, -O-fenilo, o HetC,
- (4) haloalquilo C₁₋₆,
- 10 (5) -O-alquilo C₁₋₆,
- (6) -O-haloalquilo C₁₋₆,
- 15 (7) -CN,
- (8) -NO₂,
- (9) -N(R^aR^b),
- 20 (10) -C(=O)N(R^aR^b),
- (11) -C(=O)R^a,
- 25 (12) -CO₂R^a,
- (13) -OCO₂R^a,
- (14) -S(O)_nR^a,
- 30 (15) -N(R^a)SO₂R^b,
- (16) -SO₂N(R^aR^b),
- 35 (17) -N(R^a)C(=O)R^b,
- (18) -N(R^a)CO₂R^b,
- 40 (19) fenilo,
- (20) -O-fenilo,
- (21) HetC, o
- 45 (22) oxo,

en el que cada HetC es independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que cada HetC está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, oxo, o -CO₂R^a, y

cada n es independientemente un número entero igual a 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{1a} y R^{1c} son ambos -H; y R^{1b} es flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

- (1) -H,
- 65 (2) alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -O-CF₃, -CN, -NO₂, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -OCO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)CO₂R^b, o -N(R^a)SO₂R^b,

ES 2 291 642 T3

(3) $-\text{CF}_3$,

(4) alquilo C_{1-4} sustituido con uno de cicloalquilo C_{3-6} , arilo, o heteroarilo, en el que:

el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, $-\text{OH}$, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{CF}_3$, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{OCF}_3$, o fenilo;

el arilo es fenilo, naftilo, antrilo, o fenantrilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, $-\text{OH}$, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{CF}_3$, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, fenilo, alquil C_{1-4} -fenilo, $-\text{O}$ -fenilo, alquil C_{1-4} - O -fenilo, HetA, o alquil C_{1-4} -HetA; en el que cada HetA es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente condensado con un anillo benceno; y en el que HetA está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} , $-\text{CF}_3$, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{OCF}_3$, oxo, o $-\text{CO}_2\text{R}^a$; y

el heteroarilo es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, $-\text{OH}$, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{CF}_3$, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2\text{R}^b$, fenilo, alquil C_{1-4} -fenilo, u oxo;

(5) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{OCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, o $-\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}^a$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,

(6) $-\text{OCF}_3$,

(7) $-\text{OH}$,

(8) flúor, cloro, o bromo,

(9) $-\text{NO}_2$,

(10) $-\text{CN}$,

(11) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$,

(12) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,

(13) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,

(14) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,

(15) $-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,

(16) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,

(17) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, o

(18) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

(1) $-\text{H}$,

(2) alquilo C_{1-4} ,

ES 2 291 642 T3

- (3) alquilo C_{1-2} sustituido con un sustituyente que es -OH, OCH_3 , -CN, $-N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2N(R^aR^b)$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)CO_2R^b$, o $-N(R^a)SO_2R^b$,
- (4) $-CF_3$,
- (5) $-CH_2$ -ciclopropilo,
- (6) $-CH_2$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , $-CH_2OCH_3$, $-CF_3$, -O-alquilo C_{1-4} , $-OCF_3$, -CN, $-N(R^aR^b)$, $-C(=O)N(R^aR^b)$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, o $-S(O)_nR^a$;
- (7) $-CH_2$ -heteroarilo, en el que el heteroarilo es piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, o tiadiazolilo; y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , o oxo,
- (8) -O-alquilo C_{1-4} ,
- (9) $-OCF_3$,
- (10) -OH
- (11) flúor, cloro, o bromo,
- (12) $-NO_2$,
- (13) -CN,
- (14) $-C(=O)R^a$,
- (15) $-CO_2R^a$,
- (16) $-S(O)_nR^a$,
- (17) $-SO_2N(R^aR^b)$,
- (18) $-N(R^aR^b)$,
- (19) $-C(=O)N(R^aR^b)$,
- (20) $-N(R^a)SO_2R^b$, o
- (21) $-N(R^a)C(=O)R^b$;
- cada R^a y R^b es independientemente -H, o alquilo C_{1-4} ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente:

- (1) -H,
- (2) alquilo C_{1-4} ,
- (3) $-CF_3$,
- (4) flúor, cloro, o bromo,
- (5) $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- (6) -S-alquilo C_{1-4} ,
- (7) $-SO_2N$ -(alquilo C_{1-4})₂,
- (8) $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-4})₂,

(9) -NHSO₂-alquilo C₁₋₄,

(10) -N-(alquil C₁₋₄)SO₂-alquilo C₁₋₄,

(11) -NHC(=O)- alquilo C₁₋₄,

(12) -N-(alquil C₁₋₄)C(=O)- alquilo C₁₋₄, o

(13) -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que uno de R^{2a} y R^{2b} es -H, y el otro de R^{2a} y R^{2b} es como se definió en la reivindicación 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que uno de R^{2a} y R^{2b} es -H, y el otro de R^{2a} y R^{2b} es:

(1) -H,

(2) -SO₂CH₃,

(3) -SO₂CH₂CH₃,

(4) -S-CH₃,

(5) -S-CH₂CH₃, o

(6) -C(=O)NH(CH₃);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es:

(1) -H,

(2) alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con un sustituyente que es -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -OC(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)CH₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂CH₂N(R^aR^b), o -N(R^a)SO₂R^b,

con la condición de que ninguno de los siguientes sustituyentes esté unido al carbono en el grupo alquilo C₁₋₄ que está unido al nitrógeno de anillo: -O-alquilo C₁₋₄, -N(R^aR^b), -OC(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-C(=O)-CH₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂-CH₂N(R^aR^b), o -N(R^a)SO₂R^b,

(3) alquilo C₁₋₄-R^k,

(4) alquilo C₁₋₄-C(=O)-R^k, o

(5) -CH₂₋₄ alquilo-N(R^a)-C(=O)-R^k, con la condición de que el sustituyente no esté unido al carbono en el grupo alquilo C₂₋₄ que está unido al nitrógeno de anillo;

en el que R^k es:

(i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, o -O-haloalquilo C₁₋₄,

(ii) un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₄ u oxo, o

- (iii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, o -O- alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que R³ es:

- (1) -H,
- (2) alquilo C₁₋₄,
- (3) -(CH₂)₂₋₃-O-alquilo C₁₋₄,
- (4) -(CH₂)₂₋₃-N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (5) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (6) -(CH₂)₂₋₃-OC(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (7) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (8) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)C(=O)-CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (9) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)C(=O)-C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (10) -(CH₂)₁₋₃-CO₂-alquilo C₁₋₄,
- (11) -(CH₂)₁₋₃-S(O)_n-alquilo C₁₋₄,
- (12) -(CH₂)₁₋₃-SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (13) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)-CO₂-alquilo C₁₋₄,
- (14) -(CH₂)₂-N(alquil C₁₋₄)-SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (15) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)-SO₂CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (16) -(CH₂)₂₋₃-N(alquil C₁₋₄)-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (17) -(CH₂)₁₋₃-R^k,
- (18) -(CH₂)₁₋₃-C(=O)-R^k, o
- (19) -(CH₂)₂₋₃-N(alquilo C₁₋₄)-C(=O)-R^k;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente:

- (1) -H,
 - (2) alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con un sustituyente que es -CN, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), o -N(R^a)SO₂R^b, o
 - (3) alquilo C₁₋₄-R^m;
- en el que cada R^m es independientemente:
- (i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, o -O-haloalquilo C₁₋₄,

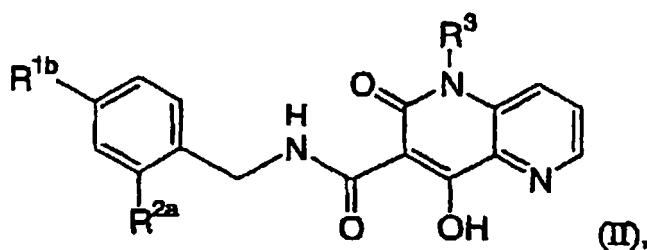
- (ii) un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₄ u oxo, o
- (iii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, o -O- alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R⁴ y R⁵ son ambos -H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de Fórmula (II):



en la que:

R^{1b} es -H, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, o -CF₃;

R^{2a} es:

- (1) -H,
- (2) alquilo C₁₋₄,
- (3) -CF₃,
- (4) flúor, cloro, o bromo,
- (5) -SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (6) -S-alquilo C₁₋₄,
- (7) -SO₂N(R^aR^b),
- (8) -N(R^a)SO₂-alquilo C₁₋₄, o
- (9) -C(=O)N(R^aR^b);

R³ es:

- (1) -H,
- (2) alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con un sustituyente que es -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -N(R^aR^b), -C(=O)N(R^aR^b), -OC(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)CH₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)_nR^a, -SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂CH₂N(R^aR^b), o -N(R^a)SO₂R^b,

con la condición de que ninguno de los siguientes sustituyentes esté unido al carbono en el grupo alquilo C₁₋₄ que está unido al nitrógeno de anillo: -O-alquilo C₁₋₄, -N(R^aR^b), -OC(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)-C(=O)-CH₂N(R^aR^b), -N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^aR^b), -N(R^a)CO₂R^b, -N(R^a)-SO₂N(R^aR^b), -N(R^a)-SO₂-CH₂N(R^aR^b), o -N(R^a)SO₂R^b,

- (3) alquilo C₁₋₄-R^k,

- (4) alquilo $C_{1-4}-C(=O)-R^k$, o
- (5) alquilo $C_{2-4}-N(R^a)-C(=O)-R^k$, con la condición de que el sustituyente no esté unido al carbono en el grupo alquilo C_{2-4} que está unido al nitrógeno de anillo;

en el que R^k es:

- (i) fenilo, que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , o -O-haloalquilo C_{1-4} ,
- (ii) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heterátomos seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} u oxo, o
- (iii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , o -O-alquilo C_{1-4} ;

cada R^a y R^b es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; y

n es un número entero igual a cero, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que:

R^{1b} es flúor, cloro, bromo, metilo, o etilo;

R^{2a} es:

- (1) -H,
- (2) metilo o etilo,
- (3) flúor,
- (4) $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- (5) -S-alquilo C_{1-4} ,
- (6) $-SO_2N$ (alquilo C_{1-4})₂,
- (7) $-NHSO_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- (8) $-N$ (alquil C_{1-4}) SO_2 -alquilo C_{1-4} , o
- (9) $-C(=O)NH$ (alquilo C_{1-4});

R^3 es:

- (1) -H,
- (2) alquilo C_{1-4} ,
- (3) $-(CH_2)_{2-3}-O$ -alquilo C_{1-4} ,
- (4) $-(CH_2)_{2-3}-N$ (alquilo C_{1-4})₂,
- (5) $-(CH_2)_{1-3}-C(=O)N$ (alquilo C_{1-4})₂,
- (6) $-(CH_2)_{2-3}-N$ (alquil C_{1-4}) $C(=O)N$ (alquilo C_{1-4})₂,
- (7) $-(CH_2)_{2-3}-N$ (alquil C_{1-4}) $C(=O)-C(=O)N$ (alquilo C_{1-4})₂,
- (8) $-(CH_2)_{1-3}-CO_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- (9) $-(CH_2)_{1-3}-S(O)_n$ -alquilo C_{1-4} ,

- (10) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$,
 (11) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil C}_{1-4})-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$,
 (12) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil C}_{1-4})-\text{SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$,
 (13) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^k$,
 (14) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$, o
 (15) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que:

R^{1b} es flúor;

R^{2a} es:

- (1) $-\text{H}$,
 (2) flúor,
 (3) $-\text{SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$,
 (4) $-\text{S-alquilo C}_{1-4}$,
 (5) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$,
 (6) $-\text{NH}\text{SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$,
 (7) $-\text{N}(\text{alquil C}_{1-4})\text{SO}_2\text{-alquilo C}_{1-4}$, o
 (8) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-4})$;

R^3 es:

- (1) $-\text{H}$,
 (2) alquilo C_{1-4} ,
 (3) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{O-alquilo C}_{1-4}$,
 (4) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-2})_2$,
 (5) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-2})_2$,
 (6) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil C}_{1-2})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-2})_2$,
 (7) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil C}_{1-2})\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-2})_2$,
 (8) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{S}(\text{O})_n\text{-alquilo C}_{1-2}$,
 (9) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo C}_{1-2})_2$,
 (10) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil C}_{1-2})-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo C}_{1-2})_2$,
 (11) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{alquil C}_{1-2})-\text{SO}_2\text{-alquilo C}_{1-2}$,
 (12) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{R}^k$, o
 (13) $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$.

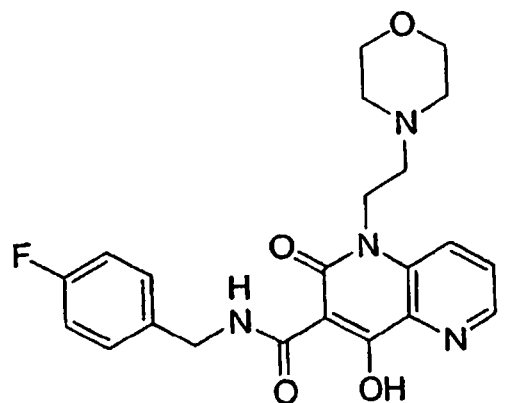
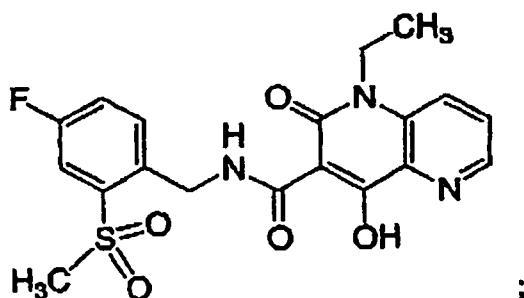
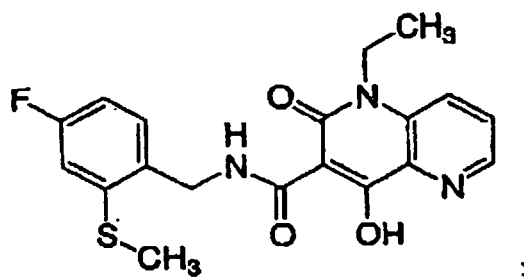
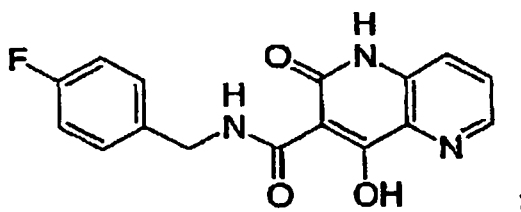
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

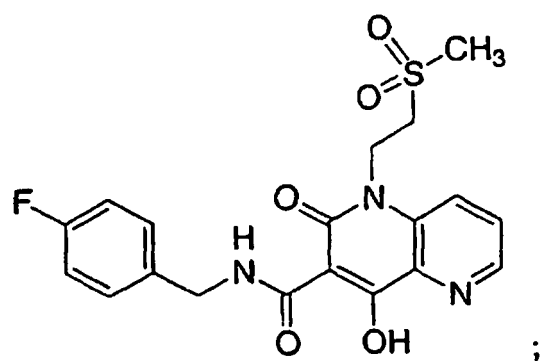
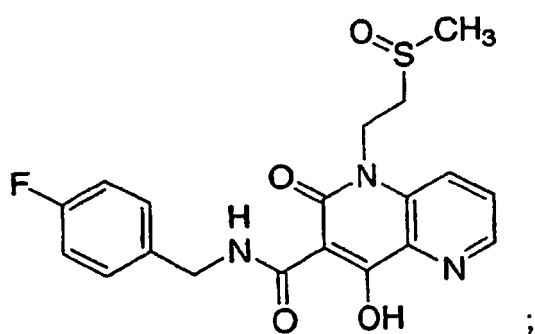
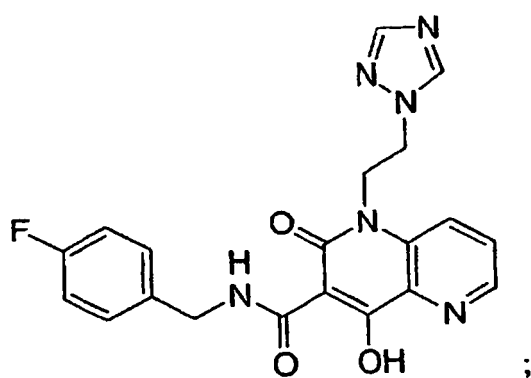
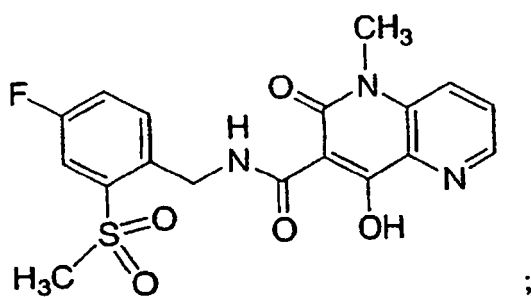
15. El compuesto según la reivindicación 14, en el que R^k es:

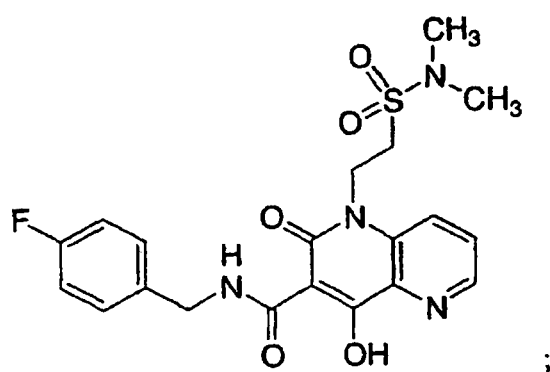
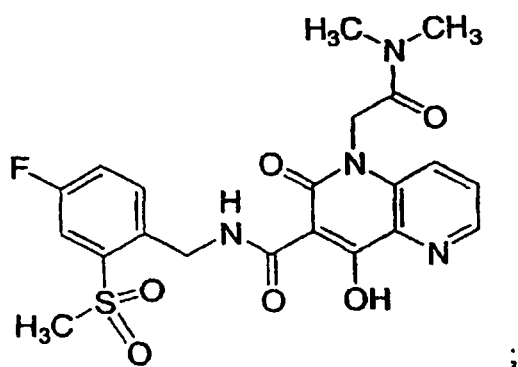
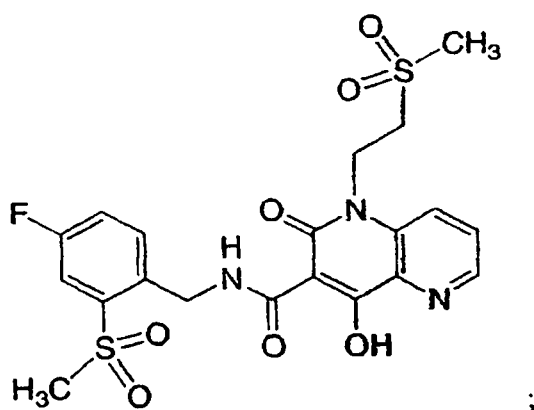
- (i) fenilo que está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , $-\text{CF}_3$, $-\text{O-alquilo C}_{1-4}$, o $-\text{OCF}_3$;

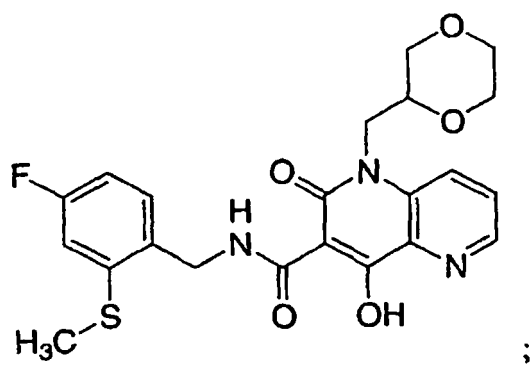
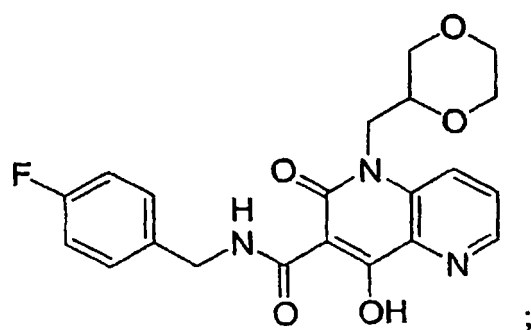
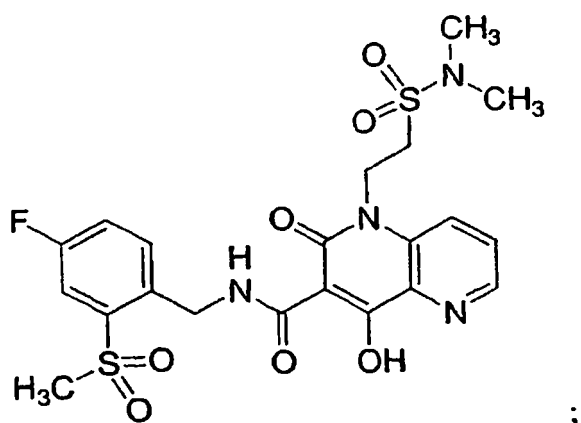
- (ii) un anillo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahydrofurilo, tiazinanilo, tiadiazinanilo, y dioxanilo; en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} u oxo; o
- (iii) un anillo heteroaromático seleccionado del grupo constituido por piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo; en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , o -O-alquilo C_{1-4} ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

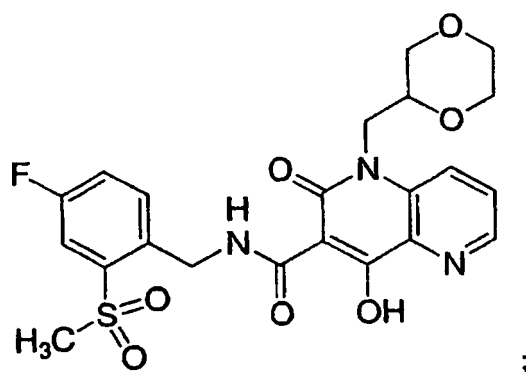
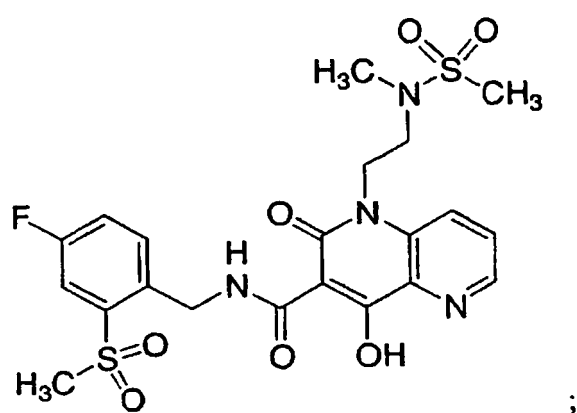
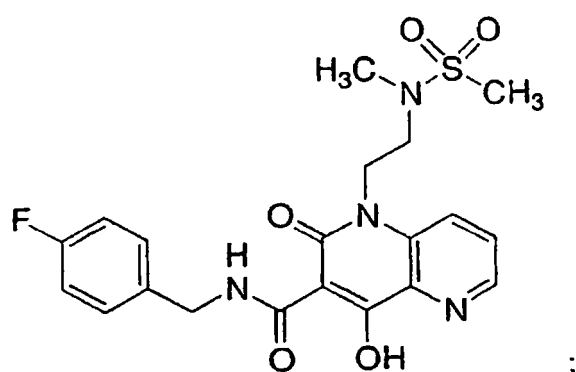
16. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

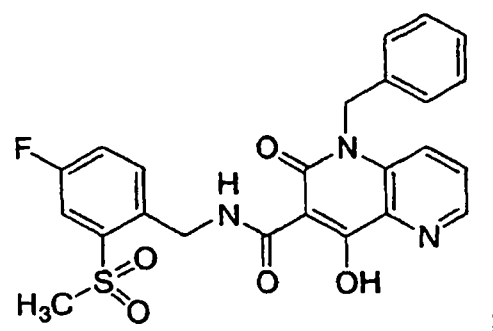
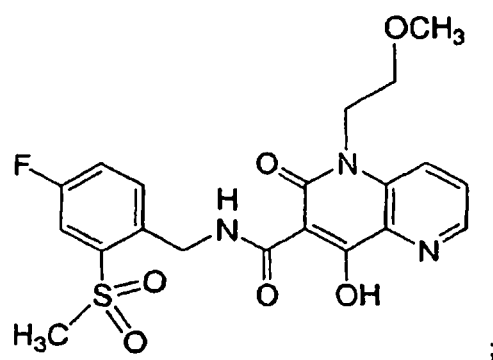
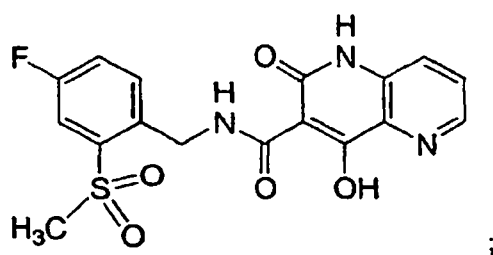
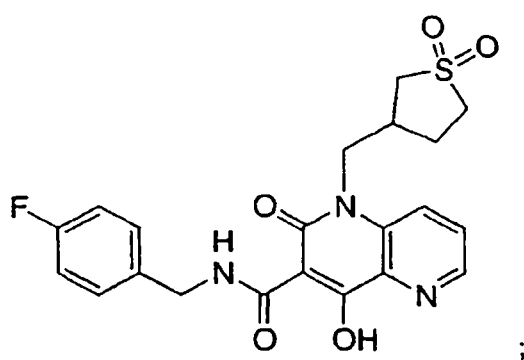


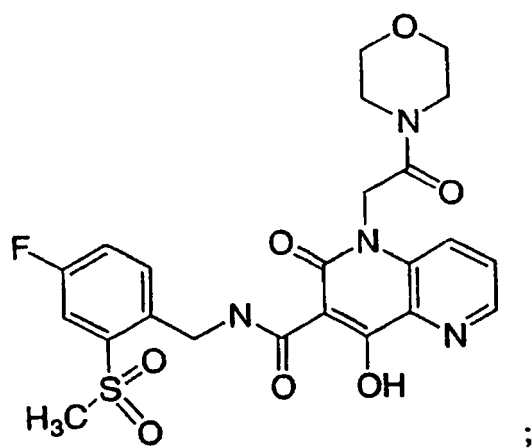
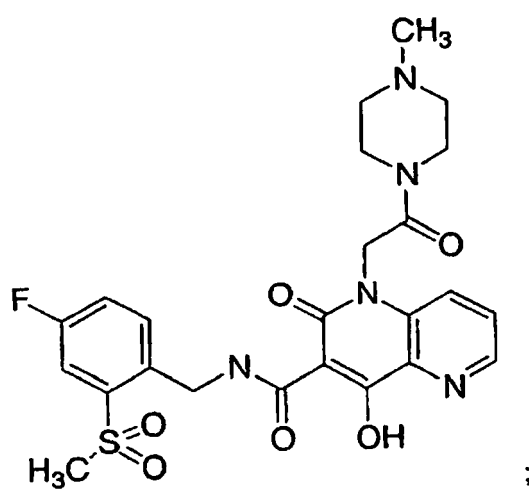
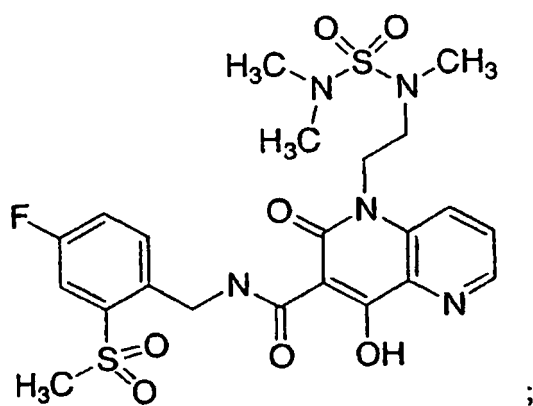


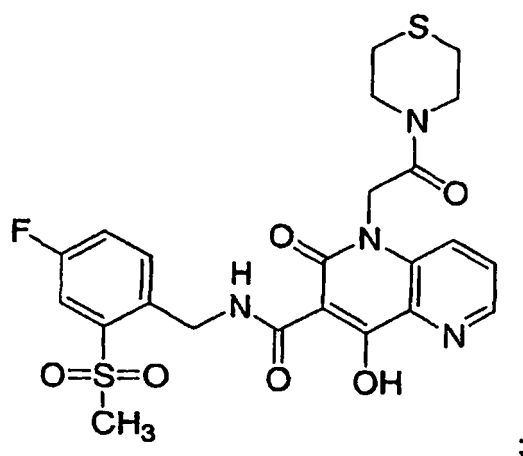
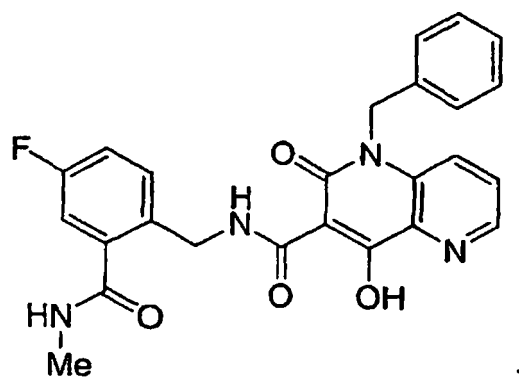
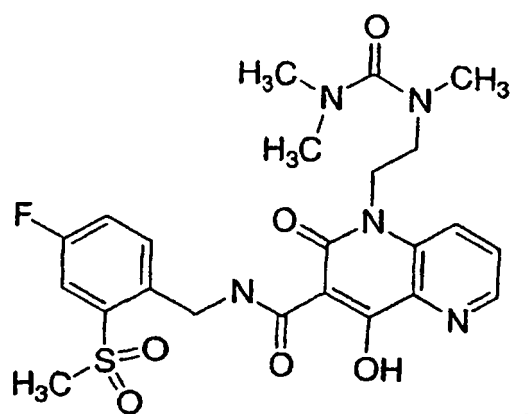












y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 291 642 T3

18. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para la fabricación de un medicamento para inhibir la integrasa de VIH en un sujeto que lo necesite.

5 19. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la infección por VIH o para prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite.

10 20. El uso según la reivindicación 19, en el que el compuesto se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un antiviral seleccionado del grupo constituido por inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH.

15 21. Una composición farmacéutica que comprende el producto preparado combinando una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 22. Una combinación útil para inhibir la integrasa de VIH, para tratar o prevenir la infección por VIH, o para prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA, que es una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiviral para infección con VIH/SIDA seleccionado del grupo constituido por inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH.

25

30

35

40

45

50

55

60

65