

AS: 83.649



REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD
PATENTE
INVENCION

Escribir en letra

N.º de solicitud

Fecha de

N.º de registro

N.º de folios

Deposito de la solicitud

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América ✓

Departamento o Estado

California

Ciudad

La Jolla

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE ✓

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Peter S. DRAGOVICH, Thomas J. PRINS, Ru ZHOU, ✓

Theodore O. JOHNSON, Jr.

Dirección y Domicilio

Encinitas, California; Cardiff, California; Carlsbad, ✓

California, San Diego, California - Estados Unidos de

Identificación

América (Respectivamente) ✓

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **COMPUESTOS ANTIPICORNAVIRALES Y COMPOSICIONES, SUS USOS****FARMACEUTICOS Y MATERIALES PARA SU SINTESIS** ✓PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARISSI ☒NO ☐(33) País US(32) Fecha 00-03-24 ✓(31) No. Solicitud 60/192,052US99-03-1260/168,986

DE ACUERDO CON EL ARTICULO 4º LITERAL 3 DEL CONVENIO DE PARIS

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4442, 31/42, 31/495

Indicacion : 6006.64 Consignacion
Fecha (C-G): 2000-12-04 17:41:12
Tramite : 002 MORALES D I REVISOR 411 MEXCJR
Dependencia 2000 DIVISION DE RECURSOS HUMANOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,594
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
BRIBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	2640615	14,833,000.

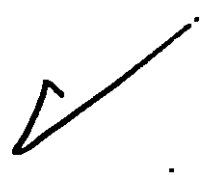
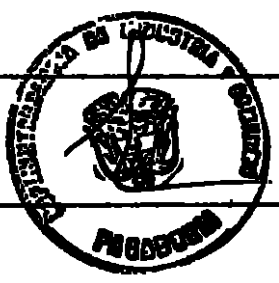
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-C1-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



4

TÍTULO
COMPUESTOS ANTIPICORNAVIRALES Y COMPOSICIONES, SUS
USOS FARMACÉUTICOS Y MATERIALES PARA SU SÍNTESIS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La invención se relaciona con compuestos peptidomiméticos con contenido de piridona que inhiben ventajosamente la actividad enzimática de las proteasas 3C picornovirales, especialmente las proteasas 3C de rinovirus (RVPs) y que retardan el crecimiento viral en cultivo de células. La invención se refiere además al uso de estos compuestos en composiciones farmacéuticas, y a procesos para la síntesis de estos compuestos y compuestos útiles en la síntesis de los mismos.

Arte de Antecedentes Relacionados

Los picornavirus son una familia de virus diminutos sin envoltente con ARN de filamento positivo que infectan a los humanos y otros animales. Estos virus incluyen los rinovirus humanos, los poliovirus humanos, los virus coxsackie humanos, los ecovirus humanos, los enterovirus humanos y bobinos, los virus de la encefalomiocarditis, los virus de la meningitis, los virus del pie y de la boca, los virus de la hepatitis B y otros. Los rinovirus humanos son una causa principal del resfriado común. A la fecha, no existen terapias efectivas en el mercado que curen el resfriado común, únicamente tratamientos que alivian los síntomas.

Las infecciones picornavirales pueden tratarse inhibiendo las enzimas 3C picornavirales proteolíticas. Estas enzimas son necesarias para la maduración natural de los picornavirus. Ellas son responsables de la escisión catalítica de la poliproteína grande, genómica, en las proteínas virales esenciales. Miembros de la familia de proteasas 3C son cisteína proteasas, en donde el grupo sulfhidrilo la mayoría de las veces disocia el enlace amida de glutamina-glicina. Se cree que la inhibición de las

5 L

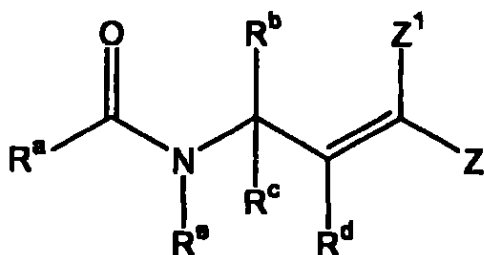
proteasas 3C bloquea la escisión proteolítica de la poliproteína viral, la que a su vez puede retardar la maduración y replicación de los virus interfiriendo la producción de partículas virales. En consecuencia, inhibiendo el procesamiento de esta cisteína proteasa con moléculas pequeñas selectivas que se reconocen específicamente debe representar una tentativa útil e importante para tratar y curar infecciones virales de esta índole y, en particular, el resfriado común.

Recientemente se han descubierto algunos inhibidores de pequeñas moléculas de la actividad enzimática de proteasas 3C picornavirales (es decir, compuestos antipicornavirales). Véase por ejemplo: Patente de los Estados Unidos No. 5,856,530; Patente de los Estados Unidos No. 5,962,487; Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 08/991,282, presentada el 16 de diciembre de 1997, por Dragovich y colegas; y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 09/301,977, presentada el 29 de abril de 1999, por Dragovich y colegas. Véase además: Dragovich y colegas, "Structure-Based Design, Síntesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors...", *J. Med. Chem* (1999), Vol. 42, No. 1203-1212, 1213-1224; y Dragovich y colegas, "Solid-phase Synthesis of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors...", *Bioorg. & Med. Chem* (1999), Vol. 7, 589-598. Existe aún un deseo, sin embargo, de descubrir compuestos de moléculas pequeñas que sean agentes antipicornavirales especialmente potentes.

Inhibidores de otras cisteína proteasas relacionadas tales como catepsinas se han descrito, por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos No. 5,374,623; Patente de los Estados Unidos No. 5,498,616; y WIPO Publicación Internacional Nos. WO 94/04172, WO 95/15749, WO 97/19231 y WO 97/49668. Subsiste sin embargo una necesidad para inhibidores que tengan como diana la cisteína proteasa 3C picornaviral con propiedades farmacéuticas deseadas, tales como especificidad alta.

SUMARIO DE LA INVENCION

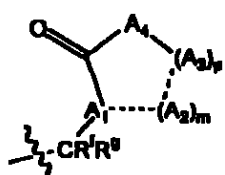
Esta invención se relaciona con compuestos útiles para inhibir la actividad de proteasas 3C picornavirales que tienen la fórmula general:



en donde:

R^a es heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido;

R^b es un sustituyente que tiene la fórmula:



en donde:

R^f y R^g son independientemente H o alquilo inferior;

m es 0 ó 1;

p es un entero de desde 0 a 5;

A_1 es CH ó N;

A_2 es $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ ó O; en donde cada R^h , R^i y R^j es independientemente H o alquilo inferior;

cada A_3 presente es independientemente $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ ó O; en donde cada R^h , R^i y R^j es independientemente H o alquilo inferior;

cuando p es 1,2,3,4, ó 5, A_4 es $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$ ó O; y cuando p es 0 (es decir, A_3 no está presente), A_4 es $N(R^h)(R^i)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ y $O(R^l)$, en donde cada R^h , R^i y R^j es independiente H ó alquilo inferior, cada R^k es H, alquilo, arilo, o acilo y cada R^l es H, alquilo, ó arilo;

con la condición de que no más de dos heteroátomos ocurran consecutivamente en el anillo ya descrito formado por A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 , y $C=O$, en donde cada línea punteada en el anillo representa un enlace simple A_2 está presente y un átomo de hidrógeno cuando A_2 está presente (es decir, $m = 1$) y un átomo de hidrógeno cuando A_2 está ausente:

R^c es H, halógeno o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R^d es H, halógeno, hidroxilo, un alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi o grupo alquiltio;

R^e es H ó un grupo alquilo sustituido o no sustituido; y

Z y Z^1 son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, grupo cicloalquilo, grupo heterocicloalquilo, grupo arilo o grupo heteroarilo, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)R^n$, $-C(S)OR^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(-O)NR^nNR^oR^p$, $-C(S)NR^nNR^oR^p$, en donde R^n , R^o , R^p y R^q son independientemente H, grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de los R^n , R^o , R^p y R^q , tomados junto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido,

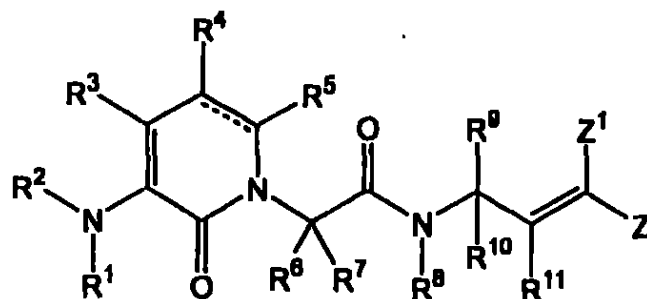
ó Z y R^d , junto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo en donde Z y R^d son como ya se definieron, salvo por las mitades que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo,

ó Z y Z^1 , junto con el átomo al cual se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde Z y Z^1 son como ya se definieron salvo por las mitades que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

Preferiblemente, cuando R^a es heterocicloalquilalquilo, la mitad alquilo del mismo es una mitad alquilo saturado sustituido o no sustituido.

A

Específicamente, esta invención se relaciona con compuestos útiles para inhibir la actividad de proteasas 3C picomavirales que tienen la fórmula general I:



I

en donde:

R^1 es H, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido o un grupo apropiado protector de nitrógeno;

R^2 es un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, o un grupo alquilocarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo en los grupos mencionados puede ser sustituida o no sustituida, o un grupo apropiado protector de nitrógeno;

R^3 es H o un sustituyente apropiado; o

R^1 junto con R^2 forman un grupo apropiado protector de nitrógeno;

R^2 junto con R^3 forman un grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo, que puede ser opcionalmente sustituido;

R^4 es H o un sustituyente apropiado;

la línea punteada representa un enlace opcional;

R^5 es H o un sustituyente apropiado;

R^6 es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido; o

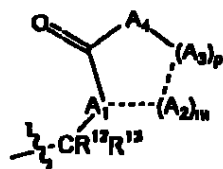
R^5 junto con R^6 forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido;

R^7 y R^{10} son independientemente H, halógeno o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R^8 es H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R^{11} es H, halógeno, hidroxilo, un alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi o grupo alquiltio;

R^9 es un sustituyente que tiene la fórmula:



en donde:

R^{12} y R^{13} son independientemente H o alquilo inferior;

m es 0 ó 1;

p es un entero de desde 0 a 5;

A_1 es CH ó N;

A_2 es $C(R^{14})(R^{15})$, $N(R^{16})$, S, S(O), S(O)₂ ó O; en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H o alquilo inferior;

cada A_3 presente es independientemente $C(R^{14})(R^{15})$, $N(R^{16})$, S, S(O), S(O)₂ ó O; en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H o alquilo inferior;

cuando p es 1,2,3,4, ó 5, A_4 es $N(R^{17})$, $C(R^{14})(R^{15})$ ó O; y cuando p es 0 (es decir, A_3 no está presente), A_4 es $N(R^{17})(R^{18})$, $C(R^{14})(R^{15})(R^{16})$ y $O(R^{18})$, en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independiente H ó alquilo inferior, cada R^{17} es H, alquilo, arilo, o acilo y cada R^{18} es H, alquilo, ó arilo;

con la condición de que no más de dos heteroátomos ocurran consecutivamente en el anillo ya descrito formado por A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 , y C=O, en donde cada línea punteada en el anillo representa un enlace simple cuando A_2 está presente (es decir, m = 1) y un átomo de hidrógeno cuando A_2 está ausente; y

Z y Z¹ son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, grupo cicloalquilo, grupo heterocicloalquilo, grupo arilo o grupo heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-CN$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}OR^{20}$, $-C(S)R^{19}$, $-C(S)OR^{19}$, $-C(S)NR^{19}R^{20}$, $-NO_2$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-SO_2(NR^{19})(OR^{20})$, $-SONR^{19}$, $-SO_3R^{19}$, $-PO(OR^{19})_2$, $-PO(OR^{19})(OR^{20})$, -

10

$\text{PO}(\text{NR}^{19}\text{R}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{PO}(\text{NR}^{19}\text{R}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$, $-\text{C}(-\text{O})\text{NR}^{19}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{19}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, en donde R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientemente H, grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de los R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , tomados junto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido,

ó Z y R^{11} , junto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo en donde Z y R^{11} son como ya se definieron, salvo por las mitades que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo,

ó Z y Z^1 , junto con el átomo al cual se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde Z y Z^1 son como ya se definieron salvo por las mitades que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En otra incorporación de los compuestos de las fórmulas ya indicadas, Z y Z^1 son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, grupo cicloalquilo, grupo heterocicloalquilo, grupo arilo o grupo heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SOR}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2(\text{NR}^{19})(\text{OR}^{20})$, $-\text{SONR}^{19}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{19}$, $-\text{PO}(\text{OR}^{19})_2$, $-\text{PO}(\text{OR}^{19})(\text{OR}^{20})$, $-\text{PO}(\text{NR}^{19}\text{R}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{PO}(\text{NR}^{19}\text{R}^{20})(\text{NR}^{21}\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{19}\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, en donde R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientemente H, grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, ó en donde dos cualesquiera de los R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , tomados junto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido, o Z y Z^1 , junto con el átomo al cual se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

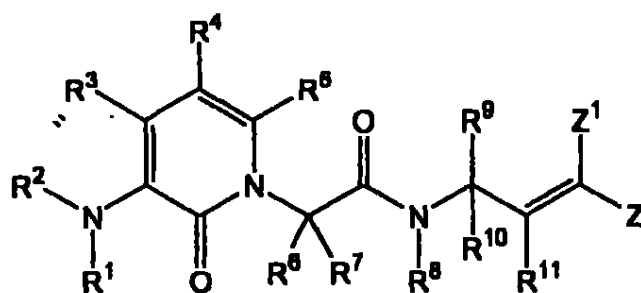
En todavía otra incorporación de los compuestos de las fórmulas ya indicadas, Z y Z^1 son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, grupo cicloalquilo, grupo heterocicloalquilo, grupo

arilo o grupo heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-CN$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}OR^{20}$, $-C(S)R^{19}$, $-C(S)NR^{19}R^{20}$, $-NO_2$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-SO_2(NR^{19})(OR^{20})$, $-SONR^{19}$, $-SO_3R^{19}$, $-PO(OR^{19})_2$, $-PO(OR^{19})(OR^{20})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(OR^{21})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(NR^{21}R^{22})$, $-C(O)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, $-C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, en donde R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientemente H, grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, ó en donde dos cualesquiera de los R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , tomados junto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido.

Además de los compuestos de las fórmulas ya indicadas, los agentes antipomavirales de la invención incluyen prodrogas, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION Y DE INCORPORACIONES PREFERIDAS

En una incorporación, los compuestos de esta invención útiles para inhibir la actividad de proteasas 3C picornavirales tienen la Fórmula I-A:



I-A

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Z y Z^1 , y las variables contenidas allí son como se ya se definieron, o una prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Preferiblemente, en los compuestos de la Fórmula I-A:

21

R^1 , R^7 , R^8 , R^{10} y R^{11} son independientemente H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R^2 es un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo o un grupo alquiloxicarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de los grupos ya indicados puede ser sustituida o no sustituida;

R^3 es H o un sustituyente apropiado; o

R^2 junto con R^3 forman un grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo, que puede ser opcionalmente sustituido;

R^4 es H o un sustituyente apropiado;

R^5 es H o un sustituyente apropiado;

R^6 es H o un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, en donde cada mitad alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de los mismos puede ser opcionalmente sustituida; o

R^5 junto con R^6 forman un grupo heterocicloalquilo de cinco o seis miembros sustituido o no sustituido;

en donde cuando R^3 , R^4 y R^5 son sustituyentes apropiados, dichos sustituyentes apropiados pueden seleccionarse independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo (trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, heteroariloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilcarboniloxi, cicloalquiloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroariloxicarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, carboxilo, carbamoilo, formilo, ceto (oxo), tioceto, sulfo, alquilamino,

7

The diagram shows a five-membered cyclic anhydride. The ring consists of a carbonyl group (C=O) and two oxygen atoms. The carbonyl carbon is bonded to a substituent A₁. One of the ring oxygen atoms is bonded to a substituent A₂. The other ring oxygen atom is bonded to a substituent A₃. The substituent A₂ is shown with a subscript 'm' and a dashed line, indicating it is part of a polymer chain. The substituent A₃ is shown with a subscript 'p' and a dashed line, indicating it is part of a polymer chain. The substituent A₁ is shown with a subscript '1' and a dashed line, indicating it is part of a polymer chain.

10

14

cada A_3 presente es independientemente $C(R^{14})(R^{15})$, $N(R^{16})$, S , $S(O)$, $S(O_2)$, u O ;

A_4 es $N(R^{17})(R^{18})$, $C(R^{14})(R^{15})$, ó O ;

en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H ó alquilo inferior, y cada R^{17} es H , alquilo, arilo o acilo;

con la condición de que no más de dos heteroátomos ocurran consecutivamente en el anillo ya descrito formado por A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 , y $C=O$, en donde cada línea punteada en el anillo representa un simple enlace; y

Z y Z^1 son independientes H , F , un grupo alquilo no sustituido o sustituido, grupo cicloalquilo, grupo heterocicloalquilo, grupo arilo o grupo heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-CN$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}OR^{20}$, $-C(S)R^{19}$, $-C(S)NR^{19}R^{20}$, $-NO_2$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-SO_2(NR^{19})(OR^{20})$, $-SONR^{19}$, $-SO_3R^{19}$, $-PO(OR^{19})_2$, $-PO(OR^{19})(OR^{20})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(OR^{21})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(NR^{21}R^{22})$, $-C(O)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, $-C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, en donde R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientemente H , grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de los R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , tomados juntos con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido,

ó Z y Z^1 , junto con el átomo al que se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde Z y Z^1 son como ya se definieron salvo por las mitades que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

Preferiblemente R^3 , R^4 y R^5 pueden seleccionarse independientemente de H , alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo (trifluorometilo), hidroxilo, ceto, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaril carboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, carboxilo, alquilamino, arilamino,

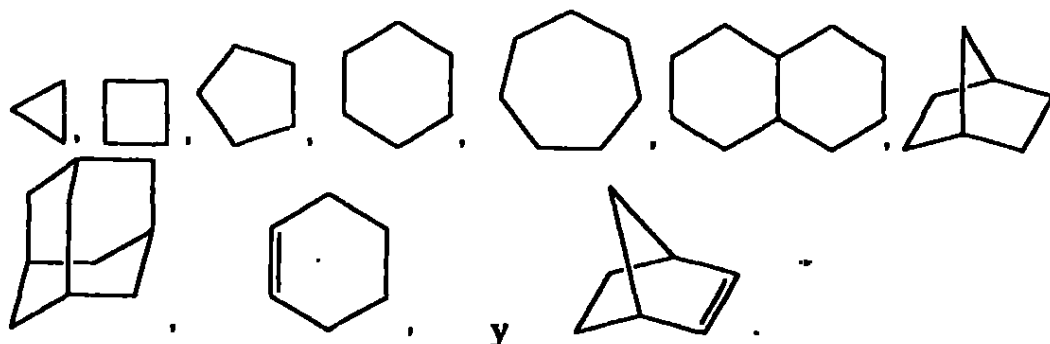
15

dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, o arilsulfonilo, en donde las mitades alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de cualquiera de los sustituyentes indicados puede sustituirse opcionalmente por uno o más de los grupos haloalquilo, nitro, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, haloalcoxi, mercapto, ceto o alquilo no sustituido (excepto para alquilo), cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquilamino, dialquilamino, alquiltio o ariltio.

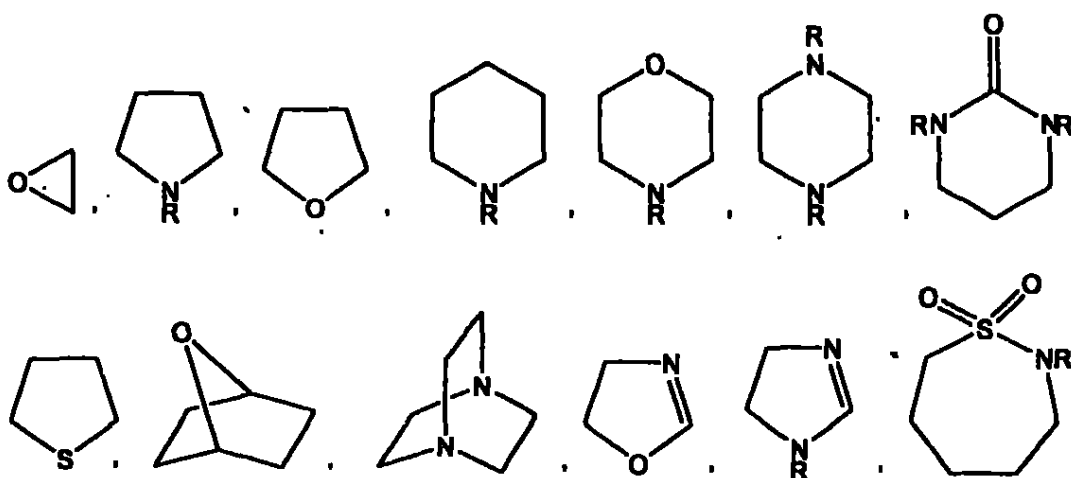
De acuerdo con una convención usada en el arte,  se utiliza aquí en fórmulas estructurales para ilustrar el enlace que es el punto de unión de la mitad o sustituyente al núcleo o estructura primaria.

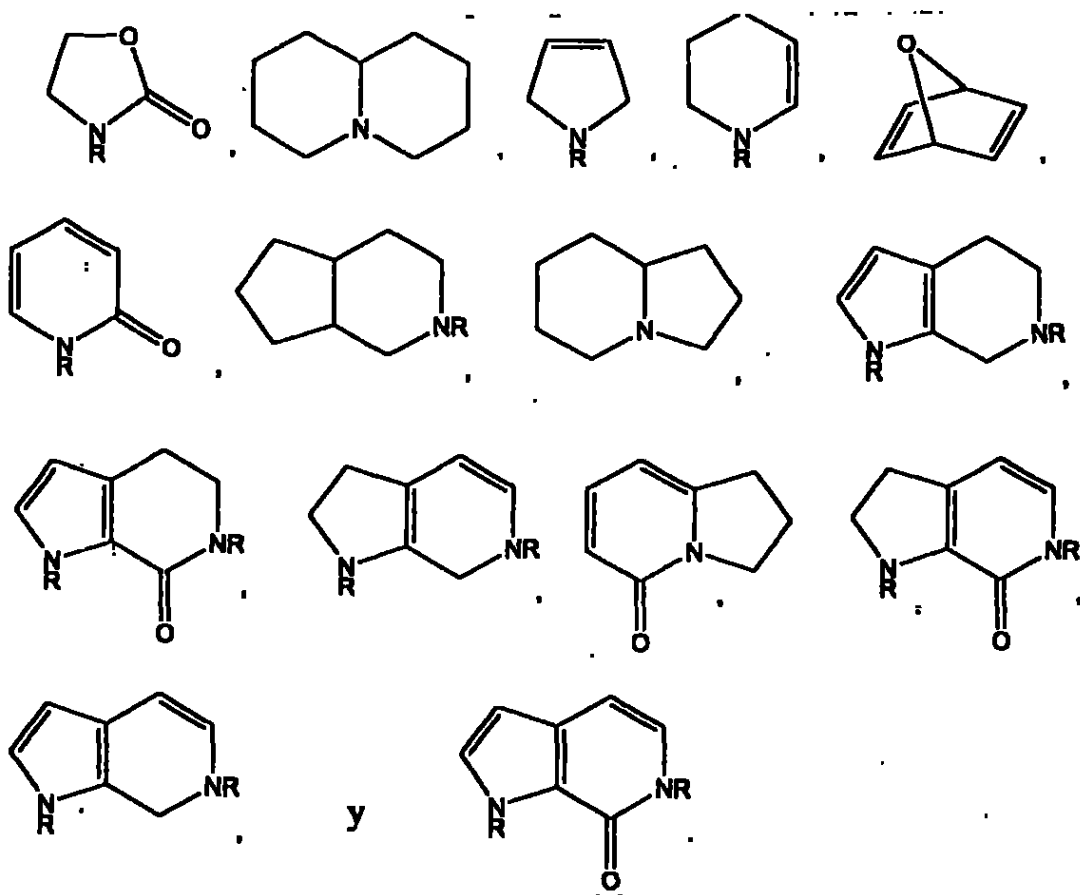
Tal como se emplea aquí, el término "alquilo" representa un hidrocarburo saturado o insaturado de cadena recta o ramificada, que contiene 1 a 10 átomos de carbono que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más de los sustituyentes descritos más adelante. Sustituyentes alquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etinilo, butinilo, propinilo (propargilo, isopropinilo), pentinilo, hexinilo y similares. El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

"Cicloalquilo" representa un grupo que comprende un hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático que contiene de 3 a 14 átomos de carbono que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más de los sustituyentes descritos más adelante y pueden ser saturados o insaturados. Cicloalquilos ejemplares incluyen anillos monocíclicos que tienen desde 3-7, preferiblemente 3-6, átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, que pueden ser completamente saturados o parcialmente insaturados. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes:

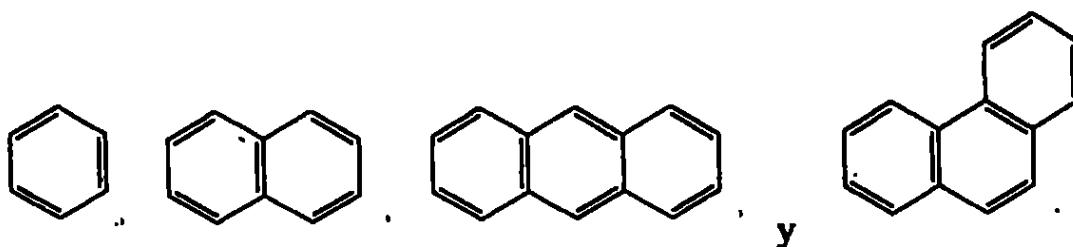


“Heterocicloalquilo” representa un grupo que comprende un radical no aromático, monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico, que es saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3 a 18 átomos de anillo, que incluye 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser no sustituido o sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos más adelante. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidro-2H-1,4-tiazino, tetrahydrofurilo, dihydrofurilo, tetrahydropirano, dihydropirano, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiazano, 1,3-oxatieno, 1,3-ditieno, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo, 1,5,9-triazaciclododecilo y similares. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen las siguientes mitades:



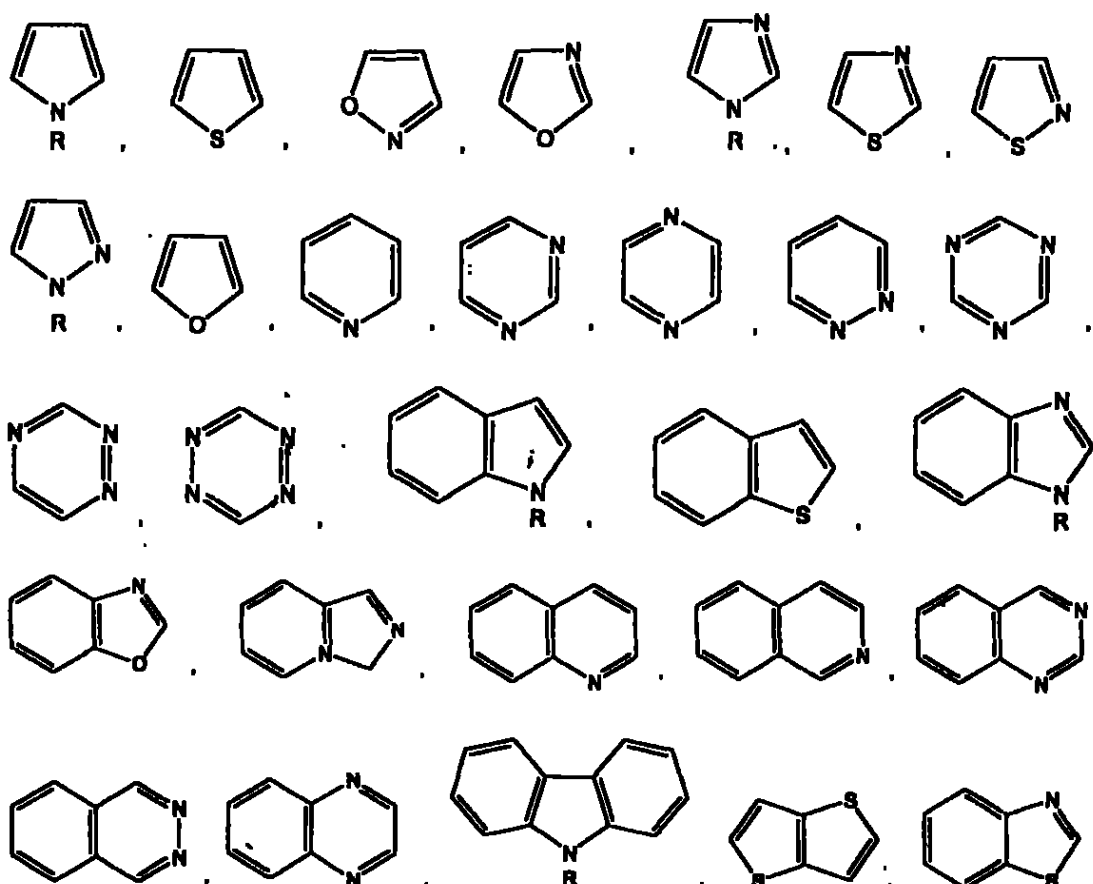


“Ariilo” representa un grupo que comprende un radical aromático, monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 6 a 18 átomos de anillo, que puede ser no sustituido o sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos más adelante, y a los cuales pueden estar fusionados uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo o grupos heteroarilo, los cuales pueden ellos mismos ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen las siguientes mitades:



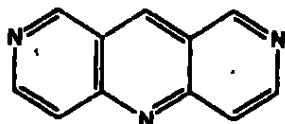
“Heteroarilo” representa un grupo que comprende un radical aromático, monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 5 a 18 átomos de anillo, que incluye 1 a 5 heteroátomos seleccionados de

nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más de los sustituyentes descritos más adelante. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazoilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xanténilo, fenoxatienilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxialinilo, quinzolinilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo. Otros ejemplos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes mitádes:



19

y.



“Sustituyentes apropiados” ejemplares que pueden estar presentes en cualquiera de los grupos alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo ya indicados se describen aquí e incluyen alquilo (salvo para alquilo), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, heteroariloxi alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilcarboniloxi, cicloalquiloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroariloxicarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, carboxilo, carbamoilo, formilo, ceto (oxo), tioceto, sulfo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heteroarilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, cicloalquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, heterocicloalquilaminotiocarbonilo, heteroarilaminotiocarbonilo, dialquilaminotiocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfenilo, arilsulfenilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquiltiocarbonilamino, cicloalquiltiocarbonilamino, ariltiocarbonilamino, heterocicloalquiltiocarbonilamino, heteroariltiocarbonilamino, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino,

2

mercapto, alquiltio, ariltio, heteroariltio, en donde cualquiera de las mitades alquilo, alquilenio, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo presentes en los sustituyentes ya indicados pueden sustituirse aún más. "Sustituyentes apropiados" preferidos incluyen alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, cicloalcoxi, heteroariloxi y carbonilo. Las mitades alquilo, alquilenio, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de cualquiera de los sustituyentes ya indicados puede sustituirse opcionalmente por uno o más de los grupos alquilo (excepto para alquilo), haloalquilo, arilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio o ariltio.

Si los sustituyentes mismos no son compatibles con los métodos sintéticos de esta invención, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable a las condiciones de reacción usadas en estos métodos. El grupo protector puede retirarse en un punto apropiado en la secuencia de reacción del método para proporcionar un compuesto intermedio u objetivo deseado. Grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes empleando grupos protectores apropiados son bien conocidos por aquellas personas con habilidades en el arte; ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora aquí por referencia en su integridad. En algunos casos, puede seleccionarse específicamente un sustituyente para que sea reactivo bajo las condiciones de reacción usadas en los métodos de esta invención. Bajo estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten al sustituyente seleccionado en otro sustituyente que sea útil en un compuesto intermedio en los métodos de esta invención o que sea un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

En los compuestos de esta invención, R^1 y R^2 , independientemente o tomados en conjunto, pueden ser un grupo protector nitrógeno apropiado. Como ya se indicó, los grupos protectores nitrógeno son bien conocidos en el arte y puede emplearse cualquier grupo protector nitrógeno que sea útil

12

en los métodos para preparar los compuestos de esta invención o que pueda ser útil en los compuestos antipicornavirales de esta invención. Grupos protectores nitrógeno ejemplares incluyen grupos alquilo, carbamato, urea, amida, imida, enamida, sulfenilo, sulfonilo, nitro, nitroso, óxido, fosfinilo, fosforilo, sililo, organometálicos, de ácido bórico y borónico. Ejemplos de cada uno de estos grupos, métodos para proteger mitades nitrógeno empleando estos grupos y métodos para retirar estos grupos de mitades nitrógeno se revelan en T. Greene y P. Wuts, *supra*. Preferiblemente, cuando R^1 y/o R^2 son independientemente grupos protectores nitrógeno apropiados, sustituyentes R^1 y R^2 adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores carbamato tales como alcoxicarbonilo (por ejemplo, Boc: t-butiloxicarbonilo) y ariloxicarbonilo (por ejemplo, Cbz: benciloxicarbonilo, o FMOC: fluoren-9-metiloxicarbonilo), alquiloxicarbonilos (por ejemplo, metiloxicarbonilo), alquilo o arilcarbonilo, alquilo sustituido, especialmente arilalquilo (por ejemplo, tritil (trifenilmetilo), bencilo y bencilo sustituido) y similares. Cuando R^1 y R^2 tomados en conjunto son un grupo protector nitrógeno adecuado, sustituyentes R^1/R^2 incluyen ftalimido y una estabase a (1,2-bis (dialquilsilil)etileno).

Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, fluoro, bromo o yodo. "Heterociclo" tiene como fin significar un grupo heteroarilo o heterocicloarilo. "Acilo" tiene como fin significar un radical $-C(O)-R$, en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo no sustituido o sustituido. "Acilooxi" tiene como fin significar un radical $-OC(O)-R$, en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloarilo o heteroarilo no sustituido o sustituido. "Tioacilo" tiene como fin significar un radical $-C(S)-R$, en donde R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo no sustituido o sustituido. "Sulfonilo" tiene como fin significar un birradical $-SO_2-$. "Sulfenilo" tiene como fin significar un birradical $-SO-$. "Sulfo" tiene como fin significar un radical $-SO_2H$. "Hidroxi" tiene como fin significar un radical $-OH$. "Amina" o "amino" tiene como fin significar el

radical -NH_2 . "Alquilamino" tiene como fin significar el radical -NHR_a , en donde R_a es un grupo alquilo. "Dialquilamino" tiene como fin significar el radical $\text{-NR}_a\text{R}_b$, en donde R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo, y tiene como fin incluir grupos heterocicloalquilo, en donde R_a y R_b , tomados en conjunto, forman un anillo heterocíclico que incluye el nitrógeno de amina. "Alcoxi" tiene como fin significar el radical -OR_a , en donde R_a es un grupo alquilo. Grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi y similares. Grupos "alcoxi inferior" tienen mitades alquilo con desde 1 a 4 carbonos. "Alcoxycarbonilo" tiene como fin significar el radical -C(O)OR_a , en donde R_a es un grupo alquilo. "Alquilsulfonilo" tiene como fin significar el radical $\text{-SO}_2\text{R}_a$, en donde R_a es un grupo alquilo. "Alquilendioxi" tiene como fin significar el radical divalente $\text{-OR}_a\text{O-}$ que se enlaza a átomos adyacentes (por ejemplo, átomos adyacentes o un anillo fenilo o naftilo), en donde R_a es un grupo alquilo inferior. "Alquilaminocarbonilo" tiene como fin significar el radical -C(O)NHR_a , en donde R_a es un grupo alquilo. "Dialquilaminocarbonilo" tiene como fin significar el radical $\text{-C(O)NR}_a\text{R}_b$, en donde R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo. "Mercapto" tiene como fin significar el radical -SH . "Alquiltio" tiene como fin significar el radical -SR_a , en donde R_a es un grupo alquilo. "Carboxi" tiene como fin significar el radical -C(O)OH . "Ceto" u "oxo" tiene como fin significar el dirradical =O . "Tioceto" tiene como fin significar el dirradical =S . "Carbamoilo" tiene como fin significar el radical -C(O)NH_2 . "Cicloalquilalquilo" tiene como fin significar el radical $\text{-alquil-cicloalquilo}$, en donde alquilo y cicloalquilo son como ya se definieron, y está representado por el arreglo de eslabonamiento presente en los grupos $\text{-CH}_2\text{-ciclohexano}$ o $\text{-CH}_2\text{-ciclohexeno}$. "Arilalquilo" tiene como fin significar el radical -alquilarilo , en donde alquilo y arilo son como ya se definieron, y está representado por el arreglo de eslabonamiento presente en grupos bencilo. "Aminocarbonilalquilo" tiene como fin significar el radical -alquilC(O)NH_2 , y está representado por el arreglo de eslabonamiento presente en el grupo $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$. "Alquilaminocarbonilalquilo"

tiene como fin significar el radical $-\text{alquilC(O)NHR}_a$, en donde R_a es un grupo alquilo y está representado por el arreglo de eslabonamiento presente en el grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NHCH}_3$. "Alquilcarbonilaminoalquilo" tiene como fin significar el radical $-\text{alquilNHC(O)-alquilo}$ y está representado por el arreglo de eslabonamiento presente en el grupo $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$. "Dialquilaminocarbonilalquilo" tiene como fin significar el radical $-\text{alquilC(O)NR}_a\text{R}_b$, en donde R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo. "Arioxi" tiene como fin significar el radical $-\text{OR}_c$, en donde R_c es un grupo arilo. "Arltio" tiene como fin significar el radical $-\text{SR}_c$, en donde R_c es un grupo arilo. "Heteroarltio" tiene como fin significar el radical $-\text{SR}_d$, en donde R_d es un grupo heteroarilo.

Si un compuesto inventivo es una base es una base, una sal deseada puede prepararse por cualquier método apropiado conocido en el arte, incluyendo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto inventivo es un ácido, una sal deseada puede prepararse por cualquier método conocido en el arte, incluyendo tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tales como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo; o similares. Ejemplos ilustrativos de sales apropiadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina; amoníaco; aminas primarias, secundarias y terciarias; y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina; así como sales

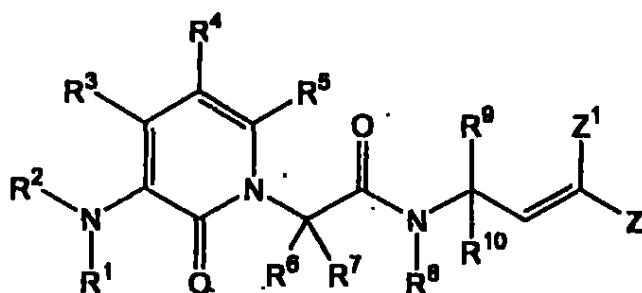
inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Todos los compuestos de esta invención contienen por lo menos un centro quiral y pueden existir como estereoisómeros simples (por ejemplo, enantiómeros simples o diastereómeros), cualquier mezcla de estereoisómeros (por ejemplo, cualquier mezcla de enantiómeros o diastereómeros) o mezclas racémicas de los mismos. Todos esos estereoisómeros simples, mezclas y racematos tienen como fin ser incluidos en la amplia órbita de la presente invención. Donde la estereoquímica de los carbonos quirales presentes en las estructuras químicas ilustradas aquí no se especifica, la estructura química tiene como fin incluir compuestos que contengan cualquier estereoisómero de cada carbono quiral. Preferiblemente, sin embargo, los compuestos inventivos se usan en forma ópticamente pura. Cuando se utiliza para describir un compuesto particular, el término "ópticamente pura" se emplea aquí de manera que el compuesto sea de manera sustancial enantiomérica o diastereoméricamente puro. Compuestos que de manera sustancial son enantioméricamente puros contienen por lo menos 90% de un isómero simple y, preferiblemente, contienen por lo menos 95% de un isómero simple. Compuestos que en forma sustancial son diastereoméricamente puros contienen por lo menos 90% de un isómero simple de cada centro de carbono quiral presente en el diastereómero y, preferiblemente, contienen por lo menos 95% de un isómero simple de cada carbono quiral. Más preferiblemente, los compuestos ópticamente activos en esta invención contienen por lo menos 97.5% de un isómero simple y, muy preferiblemente, contienen por lo menos 99% de un isómero simple. Compuestos identificados aquí como estereoisómeros simples se incluyen para describir compuestos compuestos que están presentes en una forma que contenga por lo menos 90% de un isómero simple. El término "racémico" o "mezcla racémica" se refiere a una mezcla de cantidades iguales de compuestos enantioméricos, que incluye mezclas de enantiómeros y mezclas de diastereómeros enantioméricos. Los compuestos de esta invención pueden obtenerse en

25

forma estereoquímicamente (por ejemplo, enantiomérica o diastereoméricamente) pura o de manera sustancial estereoquímicamente pura. Dichos compuestos pueden obtenerse sintéticamente, de acuerdo con procedimientos descritos aquí usando materiales ópticamente puros o en forma sustancial ópticamente puros. Alternativamente, estos compuestos pueden obtenerse por resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas, empleando métodos convencionales. Métodos ejemplares que pueden ser útiles para la resolución/separación de mezclas estereoisoméricas incluyen cromatografía y cristalización/recristalización. Otros métodos útiles pueden encontrarse en "Enantiómeros, Racematos y Resoluciones", J. Jacques y colegas, 1981, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, cuya revelación se incorpora aquí por referencia. Estereoisómeros preferidos de los compuestos de esta invención se describen aquí.

Otra incorporación de esta invención comprende los compuestos ilustrados por la Fórmula I-a (representados por la Fórmula 1) en donde la línea punteada representa un enlace):



I-a

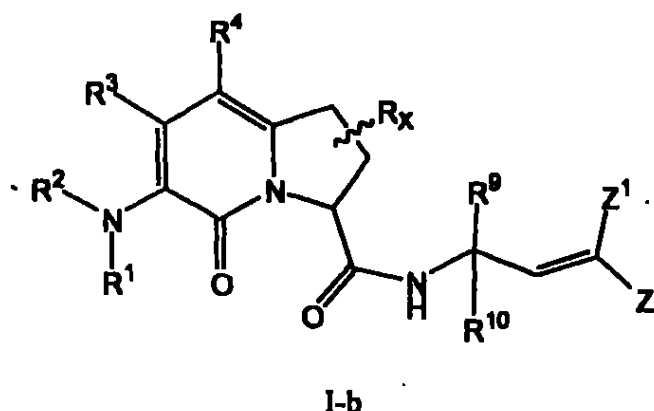
en donde:

R² es H, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo o un grupo alquiloxicarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de los grupos ya indicados pueden ser no sustituidos o sustituidos;

R³, R⁴, R⁵ son independientemente H o un sustituyente apropiado ya descrito, y

R¹, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Z y Z¹, y las variables contenidas en ellos, son como ya se definieron.

Todavía otra incorporación de esta invención comprende los compuestos ilustrados por la Fórmula I-b:



en donde:

R² es un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo o un grupo alquiloxyarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo; cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de los grupos ya indicados pueden ser sustituidos o no sustituidos;

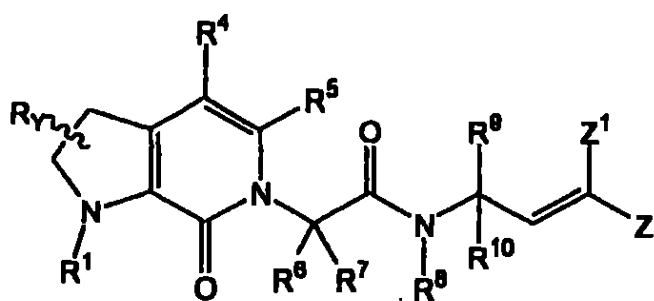
R_x representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

R³ y R⁴ son independientemente H o un sustituyente apropiado ya descrito; y

R¹, R⁹, R¹⁰, Z y Z¹, y las variables contenidas en ellos, son como ya se definieron.

Una incorporación adicional de esta invención comprende los compuestos ilustrados por la Fórmula I-c:

27
X
2



I-c

en donde:

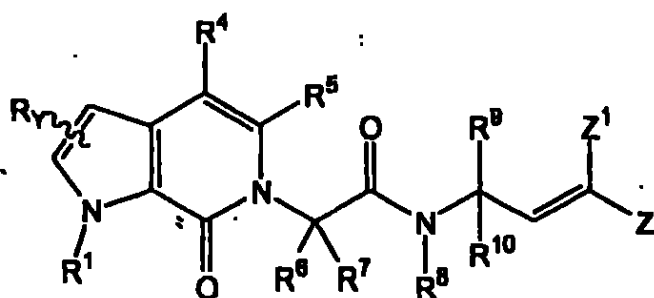
R^7 , R^8 y R^{10} , son independientemente H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R_y representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

R^4 y R^5 son independientemente H o un sustituyente apropiado ya descrito; y

R^1 , R^9 , R^{10} , Z y Z^1 , y las variables contenidas en ellos, son como ya se definieron.

Otra incorporación de esta invención comprende los compuestos ilustrados por la Fórmula I-d:



I-d

en donde:

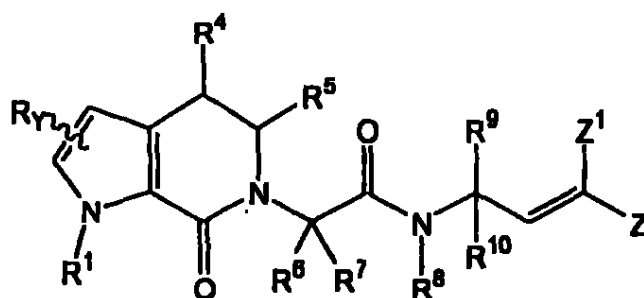
R^7 , R^8 y R^{10} , son independientemente H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R_y representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

R^4 y R^5 son independientemente H o un sustituyente apropiado ya descrito; y

R^1 , R^6 , R^9 , Z y Z^1 , y las variables contenidas en ellos, son como ya se definieron.

Aún otra incorporación de esta invención comprende los compuestos ilustrados por la Fórmula I-e (como los ilustrados por la Fórmula I, en donde la línea punteada no representa un enlace):



I-e

en donde:

R^7 , R^8 y R^{10} , son independientemente H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R_9 representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

R^4 y R^5 son independientemente H o un sustituyente apropiado ya descrito; y

R^1 , R^6 , R^9 , Z y Z^1 , y las variables contenidas en ellos, son como ya se definieron.

En incorporaciones preferidas de las Fórmulas I-a y I-b, R^2 se selecciona de un grupo alquilocarbonilo, grupo alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo o heteroarilcarbonilo. Preferiblemente, cuando R^2 es un grupo alquilocarbonilo sustituido, R^2 es un grupo arilalquilocarbonilo no sustituido o sustituido. Grupos R^2 ejemplares incluyen, pero no se limitan a, benciloxycarbonilo, metilcarbonilo, t-butilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-carbonilo, 1,3-ditiolan-2-carbonilo y similares. Preferiblemente, R^2 es un grupo benciloxycarbonilo, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o no

29



sustituido. Aún más preferiblemente, R^2 es un grupo benciloxicarbonilo o heteroarilcarbonilo no sustituido o sustituido, en donde la mitad heteroarilo es un heterociclo de cinco miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, más preferiblemente, un heterociclo de cinco miembros que tiene por lo menos un heteroátomo de nitrógeno y por lo menos un heteroátomo de oxígeno (por ejemplo, 1,2-oxazolilo (es decir, isoxazolilo), 1,3-oxazolilo (es decir, oxazolilo) u oxadiazolilo (1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, ó 1,2,5-oxadiazolilo). Cuando la mitad heteroarilo es oxadiazolilo, se prefieren 1,2,4-oxadiazolilo no sustituido y monometil-sustituido. En incorporaciones especialmente preferidas, la mitad heteroarilo es 3-isoxazolilo o 5-isoxazolilo, no sustituido o sustituido con uno o más grupos metilo y/o halógenos (F, Cl, Br ó I), siendo cloro y flúor los preferidos. Por consiguiente, el grupo heteroarilcarbonilo en las incorporaciones especialmente preferidas es un grupo 3-carbonil-1,2-oxazolilo no sustituido o sustituido (es decir, 3-carbonil-isoxazolilo) ó un grupo 5-carbonil-1,2-oxazolilo (es decir, 5-carbonil-isoxazolilo).

En incorporaciones preferidas de los compuestos de esta invención, las variables de sustituyente R^3 , R^4 y R^5 , como presentes en los compuestos de las Fórmulas I-a, I-b, I-c, y I-e, se seleccionan de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, ceto, alcoxi, ariloxi, en donde cualquiera de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo presentes en los sustituyentes ya indicados pueden sustituirse adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, ceto, y alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, ó ariloxi no sustituidos.

En incorporaciones preferidas de los compuestos de esta invención, la variables de sustituyente R_x en los compuestos de Fórmula I-b se seleccionan de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, heteroariloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarbonilo,

arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo,
 cicloalquilcarboniloxi, cicloalquioxicarbonilo, heteroarilcarbonilo,
 heteroarilcarboniloxi, heteroariloxicarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo,
 heterocicloalquilcarboniloxi, heterocicloalquioxicarbonilo, carboxilo,
 carbamoilo, formilo, ceto, tioceto, sulfo, alquilamino, cicloalquilamino,
 arilamino, heterocicloalquilamino, heteroarilamino, dialquilamino,
 alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,
 heterocicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo,
 dialquilaminocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo,
 cicloalquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo,
 heterocicloalquilaminotiocarbonilo, heteroarilaminotiocarbonilo,
 dialquilaminotiocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfenilo,
 arilsulfenilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino,
 arilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino,
 alquiltiocarbonilamino, cicloalquiltiocarbonilamino, ariltiocarbonilamino,
 heterocicloalquiltiocarbonilamino, heteroariltiocarbonilamino,
 alquisulfoniloxi, arilsulfoniloxi, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino,
 mercapto, alquiltio, ariltio y heteroariltio, en donde algunas de las mitades
 alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo presentes en los
 sustituyentes ya indicados pueden sustituirse adicionalmente con uno o más
 sustituyentes seleccionados de nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo,
 hidroxilo, ceto y alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo,
 alcoxi, ó ariloxi no sustituidos.

En incorporaciones preferidas de los compuestos de esta invención,
 las variables de sustituyente R_y en los compuestos de las Fórmulas I-c, I-d y
 I-e se seleccionan de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
 heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi,
 alquilendioxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, heteroariloxi,
 alquilcarbonilo, alquioxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarbonilo,
 arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo,
 cicloalquilcarboniloxi, cicloalquioxicarbonilo, heteroarilcarbonilo,
 heteroarilcarboniloxi, heteroariloxicarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo,

heterocicloalquilcarboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, carboxilo,
 carbamoilo, formilo, ceto, tioceto, sulfo, alquilamino, cicloalquilamino,
 arilamino, heterocicloalquilamino, heteroarilamino, dialquilamino,
 alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,
 heterocicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo,
 dialquilaminocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo,
 cicloalquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo,
 heterocicloalquilaminotiocarbonilo, heteroarilaminotiocarbonilo,
 dialquilaminotiocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfenilo,
 arilsulfenilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino,
 arilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino,
 alquiltiocarbonilamino, cicloalquiltiocarbonilamino, ariltiocarbonilamino,
 heterocicloalquiltiocarbonilamino, heteroariltiocarbonilamino,
 alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino,
 mercapto, alquitio, ariltio y heteroariltio, en donde cualquiera de las
 mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo presentes
 en los sustituyentes ya indicados pueden sustituirse adicionalmente con uno
 o más sustituyentes seleccionados de nitro, amino, ciano, halógeno,
 haloalquilo, hidroxilo, ceto y alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
 heteroarilo, alcoxi, o ariloxi no sustituidos.

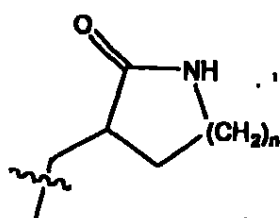
En incorporaciones especialmente preferidas de las Fórmulas I-a, I-c,
 I-d y I-e, R^6 es H ó un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquil inferior
 opcionalmente sustituido, en donde estos grupos están conformados por un
 grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada, un grupo
 hidrocarburo saturado sustituido de cadena recta o ramificada, un grupo
 compuesto por una mitad hidrocarburo saturado de cadena recta o
 ramificada y una mitad hidrocarburo insaturado. Cuando R^6 es un grupo
 alquilo no sustituido, el punto de unión de R^6 es por medio de una mitad
 hidrocarburo saturado. Cuando R^6 es un grupo hidrocarburo saturado
 sustituido, el grupo hidrocarburo saturado puede sustituirse opcionalmente
 con un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un
 grupo heteroarilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo alquiltio, un

grupo ariltio, en donde cada mitad alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo ó heteroarilo de los mismos puede sustituirse opcionalmente. Cuando R^6 está conformado por una mitad hidrocarburo saturado y una mitad hidrocarburo insaturado, la mitad hidrocarburo saturado puede enlazarse a una mitad hidrocarburo insaturado que contenga uno o más dobles enlaces o triples enlaces, cuyas posiciones terminales pueden sustituirse por los sustituyentes ya descritos, o pueden contener mitades adicionales de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada. Preferiblemente, la mitad hidrocarburo insaturado contiene un doble enlace o un triple enlace, cuya(s) posición(posiciones) puede(n) contener opcionalmente una mitad hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada. Preferiblemente, si la mitad hidrocarburo insaturado contiene un doble enlace, las dos posiciones terminales del doble enlace contienen una mitad hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada. En incorporaciones especialmente preferidas, R^6 es H ó un grupo alquilo inferior, arilaquilo, heteroarilaquilo, cicloalquilaquilo, ó un grupo compuesto por una mitad hidrocarburo saturado de cadena recta y una mitad hidrocarburo insaturado. Preferiblemente, R^6 es H, metilo, metilo sustituido, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, 2-propin-1-ilo, 3-metil-3-buten-1-ilo, -metilciclohexilo, -metiltienilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido, en donde la mitad fenilo del bencilo sustituido se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, alquilamino ó dialquilamino ó halógeno y la mitad tienilo del -metiltienilo sustituido se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, alquilamino ó dialquilamino ó halógeno. Cuando R^6 es metilo sustituido, la mitad metilo (metileno) puede sustituirse con un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo alquiltio ó un grupo ariltio. Más preferiblemente, R^6 es H, etilo, 2-propin-1-ilo, -metilciclohexilo, ó bencilo sustituido o no sustituido, en donde la mitad fenilo del bencilo sustituido se sustituye por uno o más

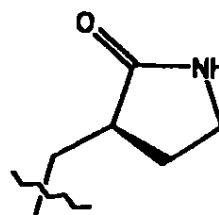
sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

En las incorporaciones preferidas de los compuestos, prodrogas, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de esta invención, R^b y R^9 se definen como ya se indicó y m es 1 y p es (es decir, los dos A_2 y A_3 se encuentran presentes) ó m es 0 y p es (es decir, los dos A_2 y A_3 están ausentes). Más preferiblemente, en R^b y R^9 , cuando m y p son ambos 1, A_2 y A_3 son ambos $C(R^b)(R^i)$ ó $C(R^{14})(R^{15})$, respectivamente.

En incorporaciones especialmente preferidas de las Fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d y I-e, R^9 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo; $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; y

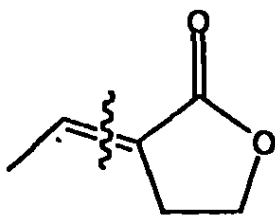


donde n es 1 ó 2. Más preferiblemente, R^9 es



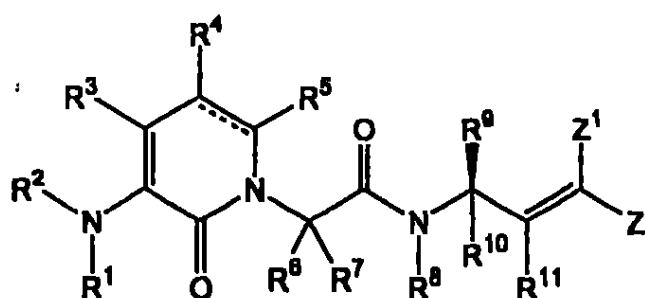
En las incorporaciones preferidas de los compuestos, prodrogas, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de esta invención Z y Z^1 son independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, $-\text{CO}_2\text{R}^n$ ó $-\text{CO}_2\text{R}^{19}$, como corresponda, en donde R^n y R^{19} son como ya se definieron, ó Z y Z^1 , tomados en conjunto con el átomo al cual se unen, forman un grupo heterocicloalquilo, como ya se definió. En otra incorporación útil de los compuestos de esta invención, Z y/o Z^1 pueden ser $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^n$ ó $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{19}$, en donde R^n y R^{19} son como ya se definieron. Dichos compuestos pueden prepararse empleando procedimientos descritos en K. Hartke, y colegas, *Leibigs Ann. Chem.*, 321-330 (1989) y K. Hartke, y colegas, *Synthesis*, 960-961 (1985). Preferiblemente, en los compuestos de las Fórmulas I-a, I-b, I-

c, l-d y l-e, Z y Z¹ son independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, -CO₂R¹⁹ o, tomados en conjunto con el átomo al cual se unen, forma un grupo heterocicloalquilo, que puede sustituirse opcionalmente. Más preferiblemente, Z y Z¹ se seleccionan independientemente de H, -CO₂H, alquilo inferior sustituido o no sustituido, -CO₂-alquilo, -CO₂-cicloalquilo, -CO₂-alquilarilo (por ejemplo, bencilo), -CO₂-alquilheteroarilo (por ejemplo, -(CH₂)_npiridilo) ó , tomados en conjunto con el átomo al cual se unen, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede sustituirse opcionalmente. El grupo heterocicloalquilo puede contener opcionalmente O, N, S y/o P y puede sustituirse por uno o más de oxo (ceto) ó tioceto. En incorporaciones preferidas de esta invención, Z y Z¹ no son ambos H. Más preferiblemente, Z¹ es H ó alquilo inferior y Z es -CO₂H, -CO₂-alquilo sustituido o no sustituido, -CO₂-alquilarilo, -CO₂-alquilheteroarilo -CO₂-cicloalquilo ó, tomados en conjunto con el átomo al cual se unen, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede sustituirse opcionalmente. Grupos Z ejemplares incluyen, pero no se limitan a, grupos -CO₂-alquilo sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo de cadena recta o ramificada tales como etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, isopropoxycarbonilo, (2,2-dimethylpropil)-oxycarbonilo y similares, y que incluyen grupos arilalquilo y heteroarilalquilo, tales como benciloxycarbonilo, piridilmentilenoxycarbonilo y similares, grupos -CO₂-cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, tales como ciclobutiloxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, cicloheptiloxycarbonilo, y similares o, tomados en conjunto con Z¹ y el átomo al cual se unen, forman

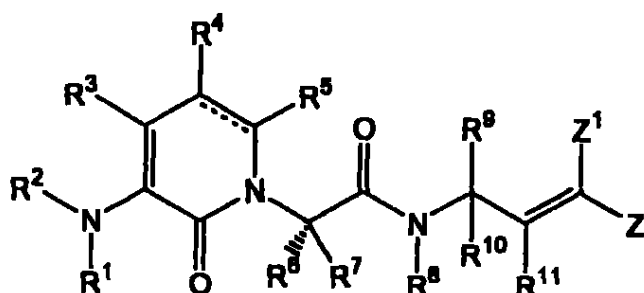


Una incorporación preferida de esta invención comprende estereoisómeros de los compuestos en cuestión que tienen la fórmula:

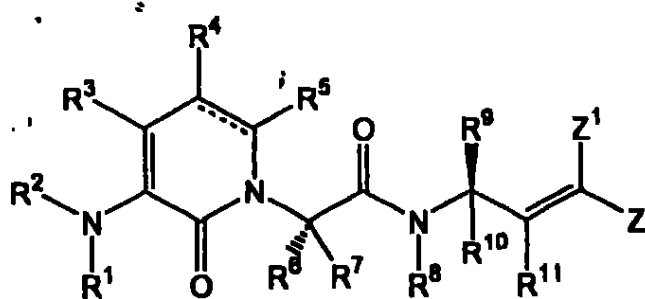
35



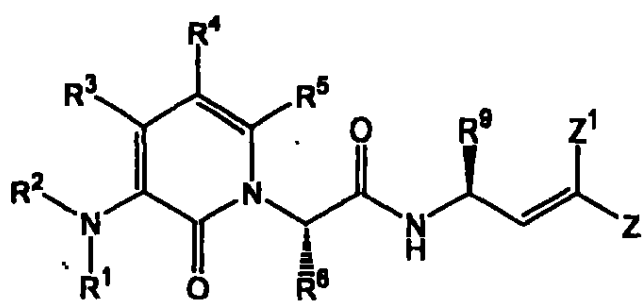
Otra incorporación preferida de esta invención incluye estereoisómeros de los compuestos en cuestión que tienen la fórmula:



Incorporaciones especialmente preferidas de esta comprenden estereoisómeros de los compuestos en cuestión que tienen la fórmula:

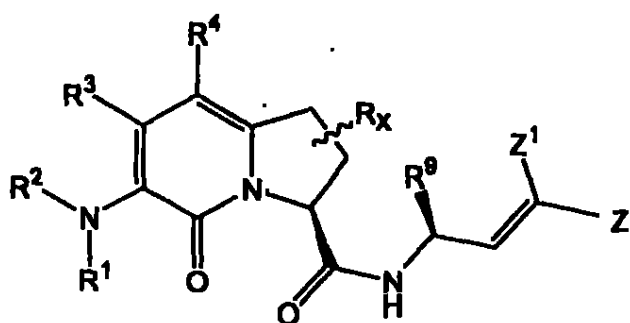


Incorporaciones específicas especialmente preferidas de esta invención comprenden compuestos de las Fórmulas I-a', I-b', I-c', I-d' y I-e' en la siguiente forma:



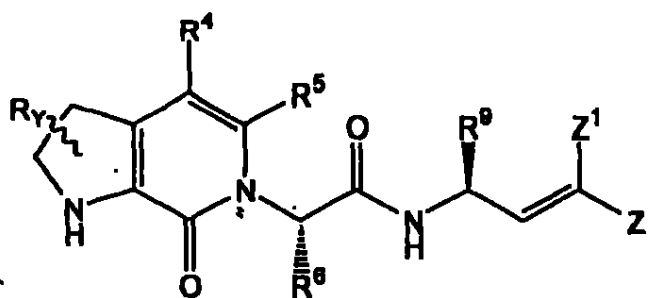
I-a'

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, Z$ y Z^1 son como ya se definieron;



I-b'

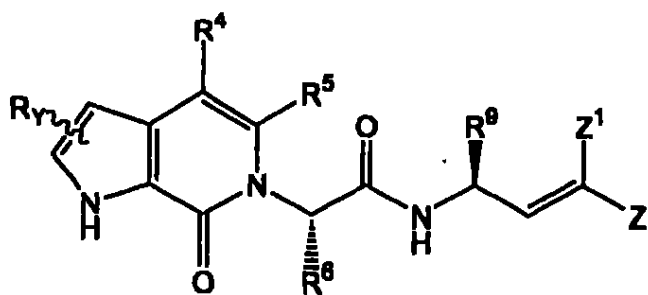
en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R_x, Z$ y Z^1 son como ya se definieron;



I-c'

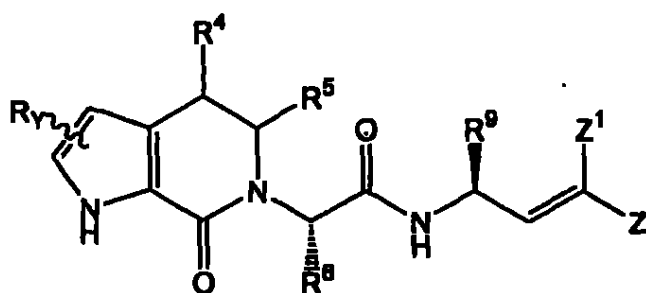
en donde $R^4, R^5, R^6, R^9, R_y, Z$ y Z^1 son como ya se definieron;

37



I-d'

en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R_y, Z y Z¹ son como ya se definieron;



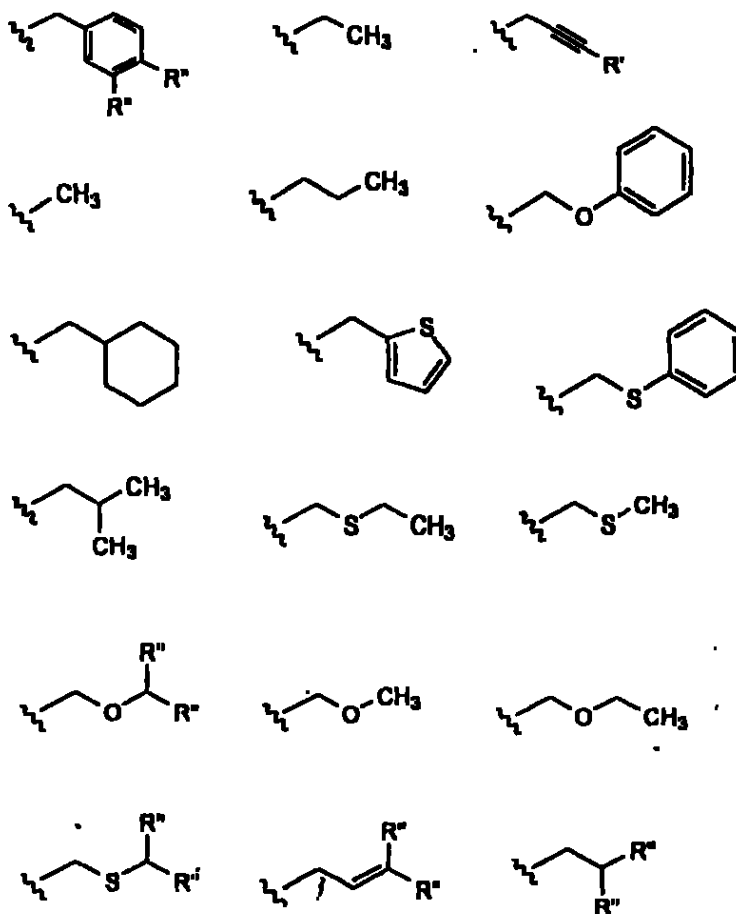
I-e'

en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R_y, Z y Z¹ son como ya se definieron.

En incorporaciones especialmente preferidas de las Fórmulas I-a' y I-b', R² es benciloxycarbonilo no sustituido o sustituido, arilcarbonilo, ó heteroarilcarbonilo, más preferiblemente heteroarilcarbonilo, donde la mitad heteroarilo es un heterociclo de cinco miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N, S. Más preferiblemente, R² es heteroarilcarbonilo en donde la mitad heteroarilo es un heterociclo de cinco miembros que tiene por menos un heteroátomo de nitrógeno y por lo menos un heteroátomo de oxígeno (es decir, 1,2-oxazolilo (es decir, isoxazolilo) no sustituido o sustituido, 1,3-oxazolilo (es decir, oxazolilo), u oxadiazolilo (1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, ó 1,2,5 oxadiazolilo); oxadiazolilos preferidos son 1,2,4-oxadiazolilo no sustituido y monometil-sustituido. En incorporaciones especialmente, la mitad heteroarilo es 3-isoxazolilo ó 5-isoxazolilo, no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes

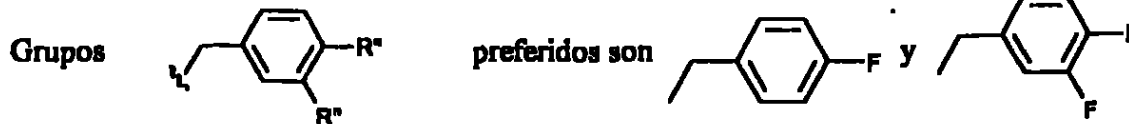
seleccionados de metilo y halógeno, siendo cloro y fluoro sustituyentes halógenos preferidos.

En las incorporaciones especialmente preferidas de las Fórmulas I-a', I-b', I-c', I-d' y I-e', R⁶ se selecciona de H ó:



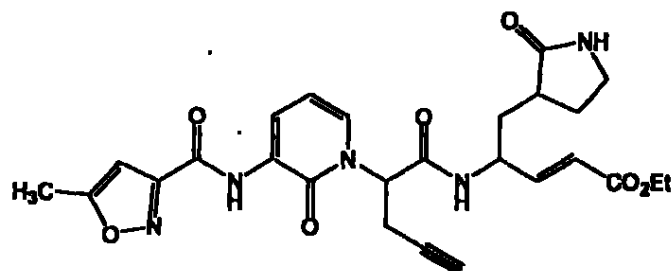
en donde R' puede ser H ó alquilo y R'' puede ser H ó seleccionarse independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, alquilamino ó dialquilamino y halógeno.

la fórmula:



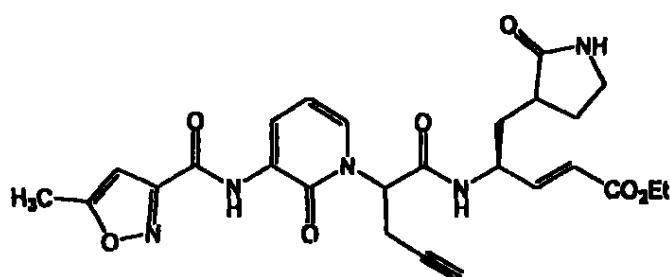
Una incorporación particularmente preferida de esta invención comprende un compuesto que tiene la fórmula:

39

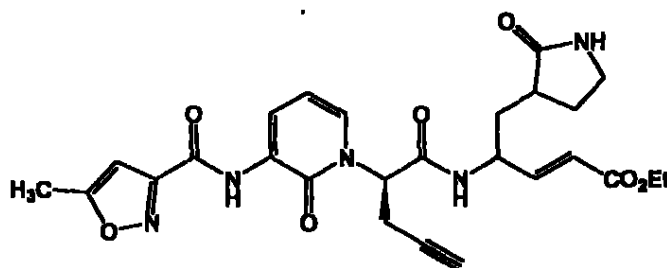


y prodrogas, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. Otras incorporaciones útiles de esta invención comprenden cualquier estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del compuesto ya indicado.

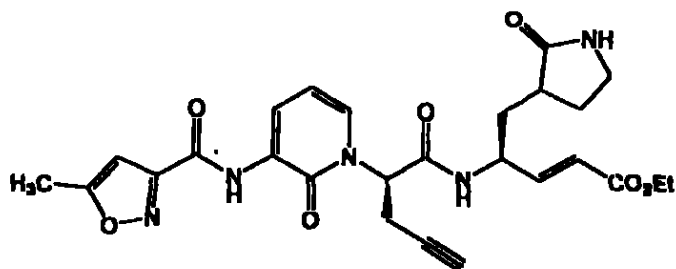
Un estereoisómero de este compuesto puede representarse por la fórmula:



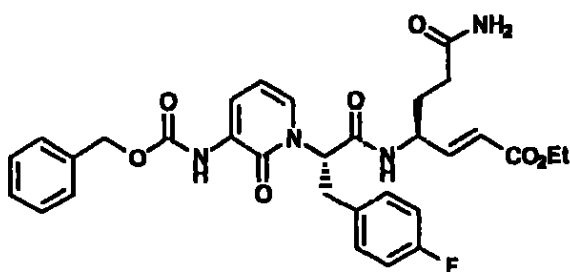
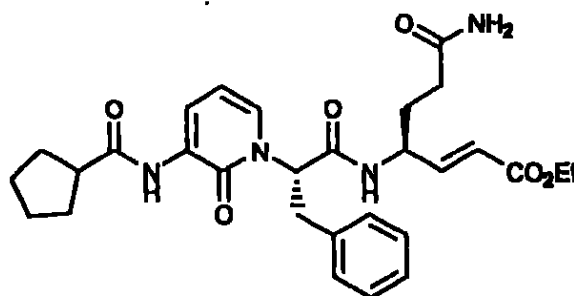
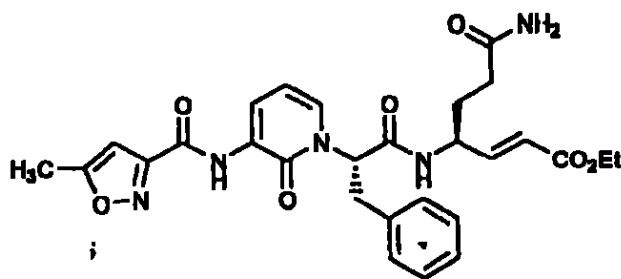
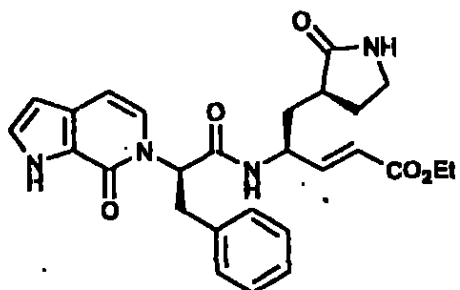
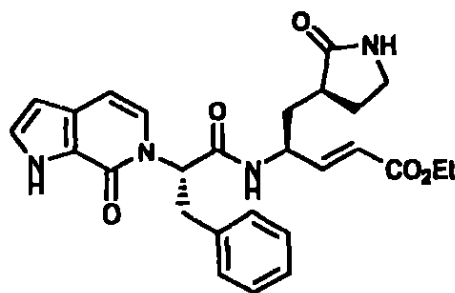
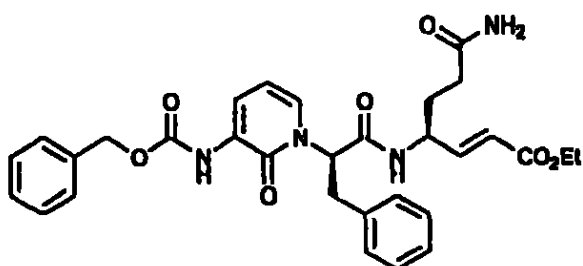
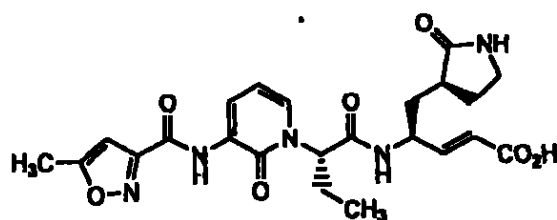
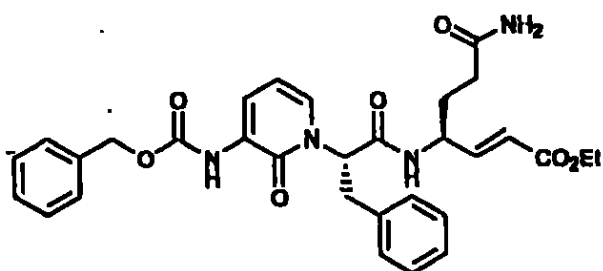
Otro estereoisómero preferido de este compuesto puede representarse por la fórmula:



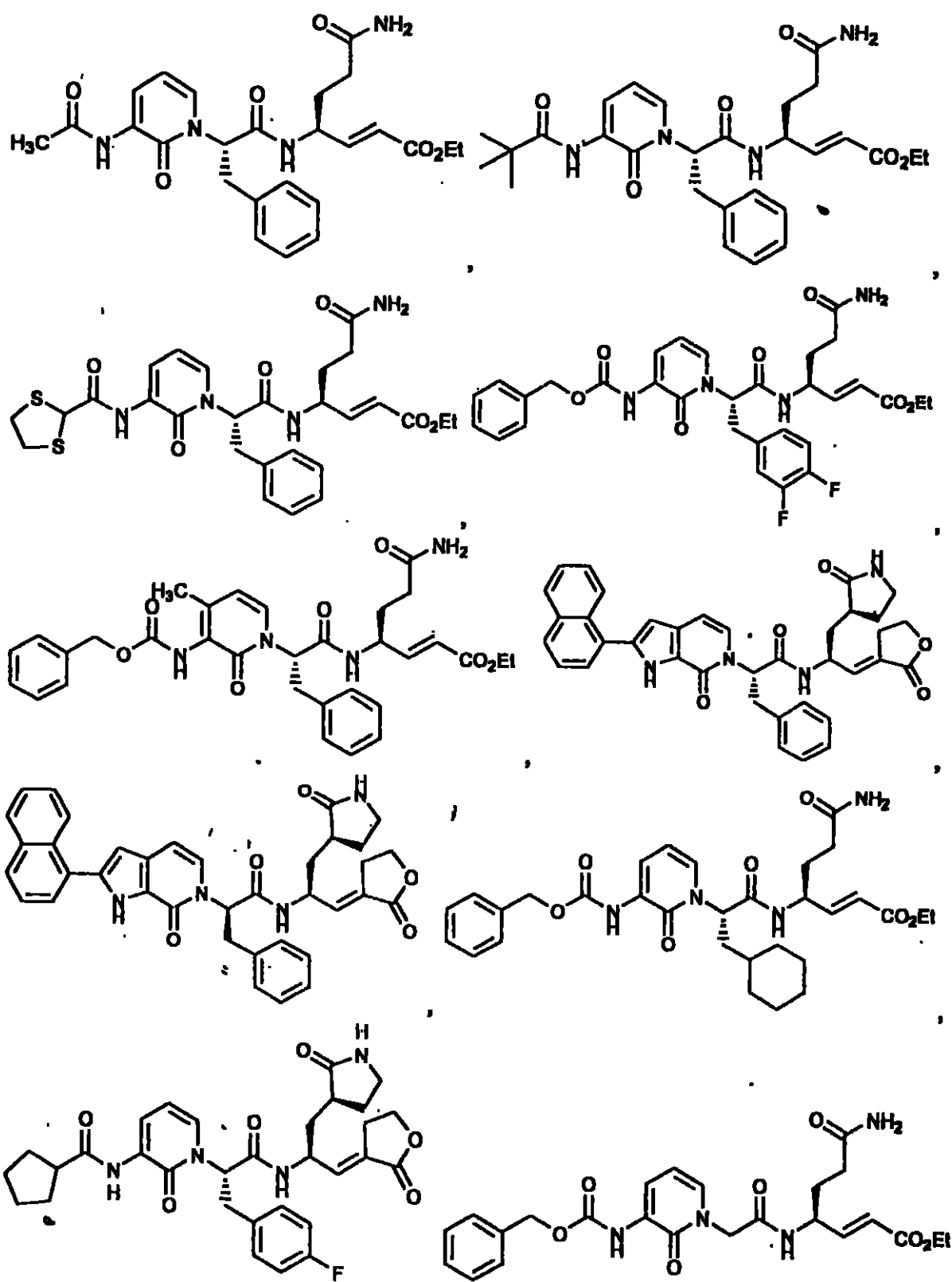
Un estereoisómero especialmente preferido de este compuesto puede representarse por la fórmula:



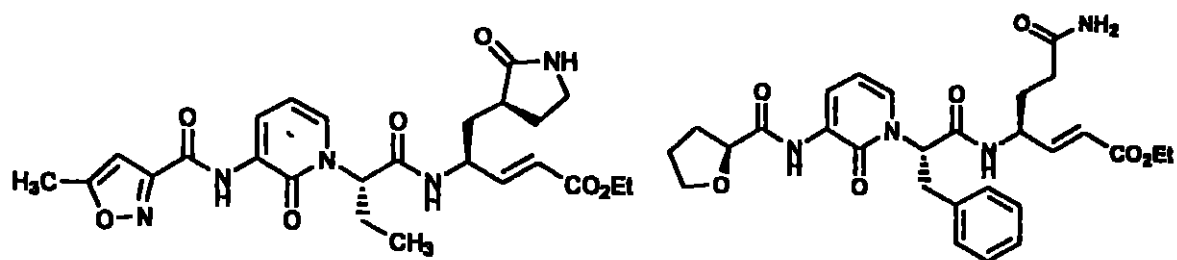
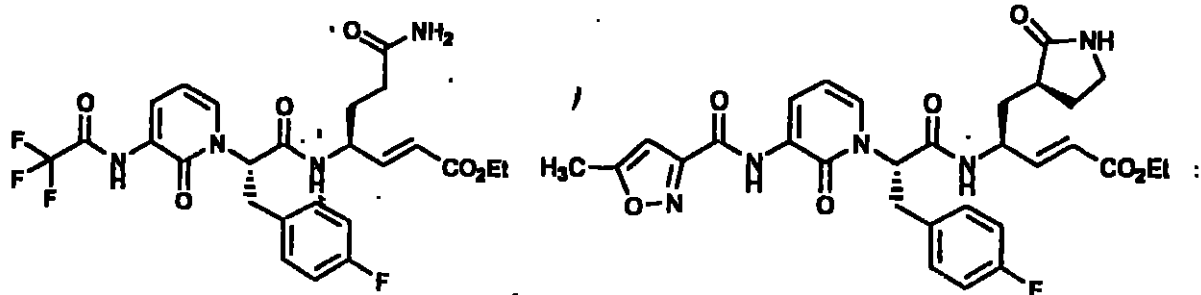
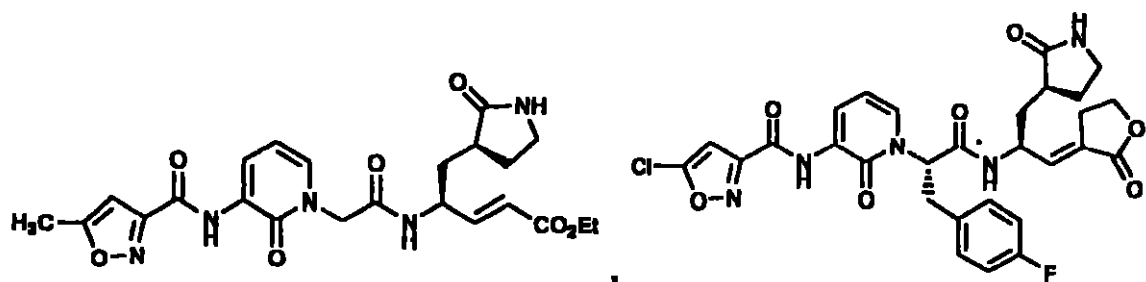
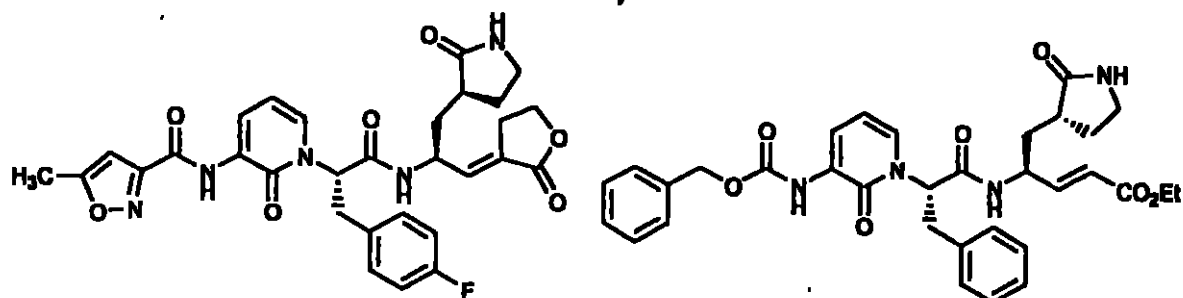
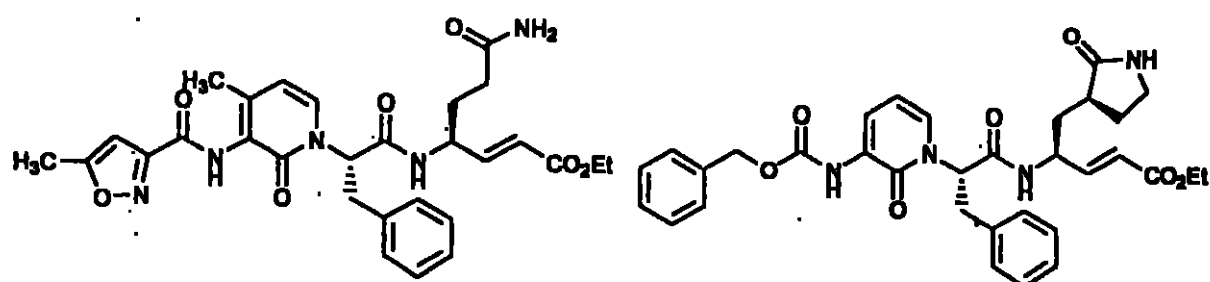
Compuestos específicos preferidos incluyen los de los siguientes ejemplos, en especial:



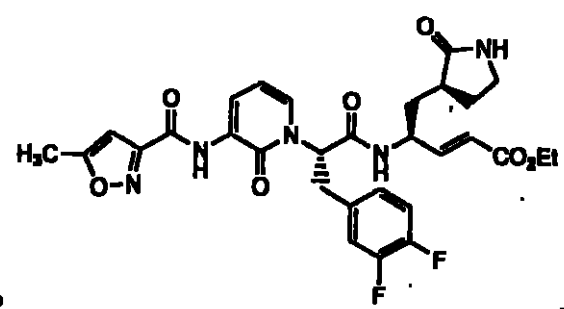
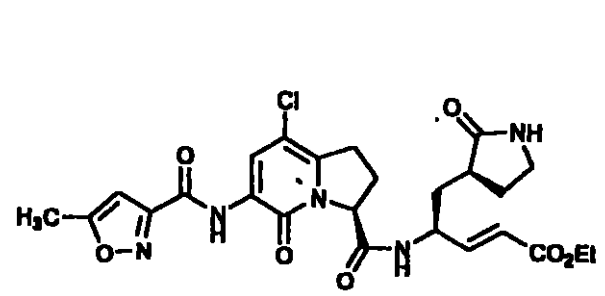
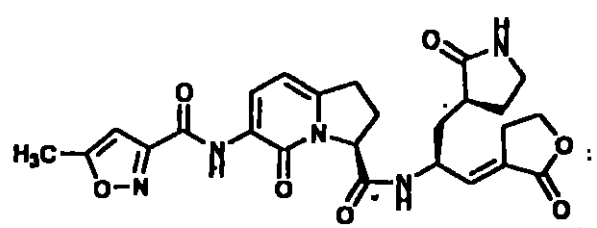
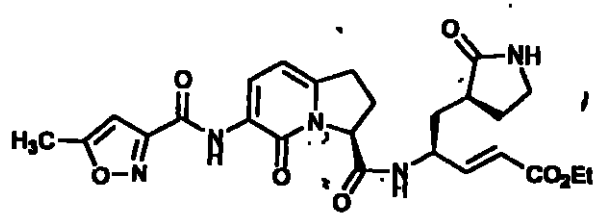
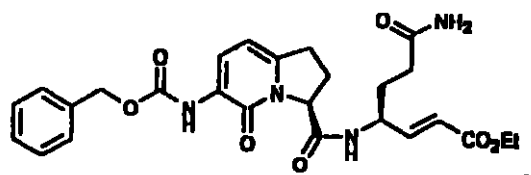
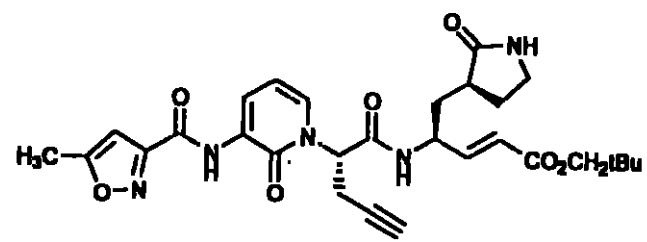
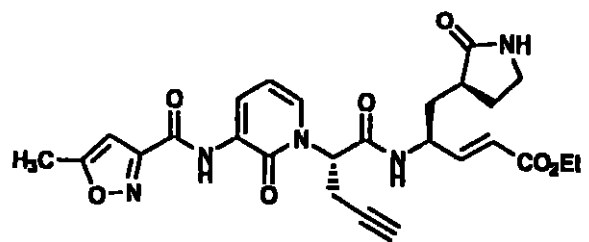
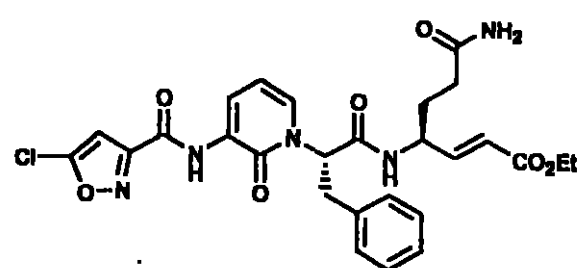
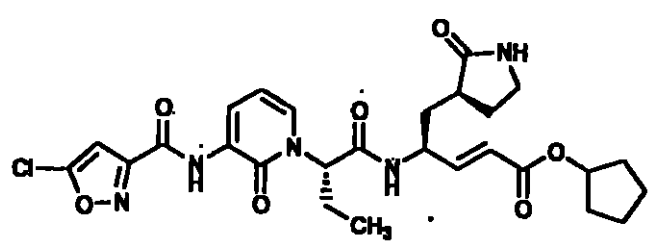
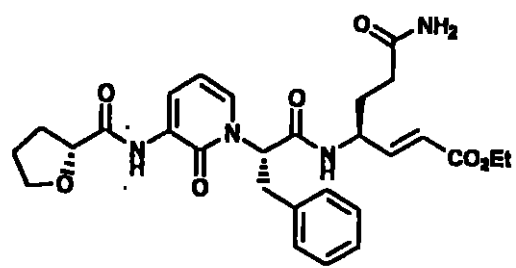
41
~~41~~



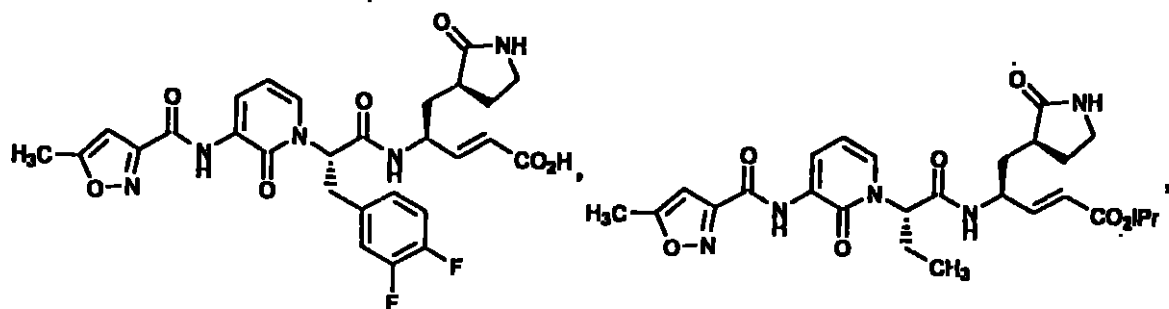
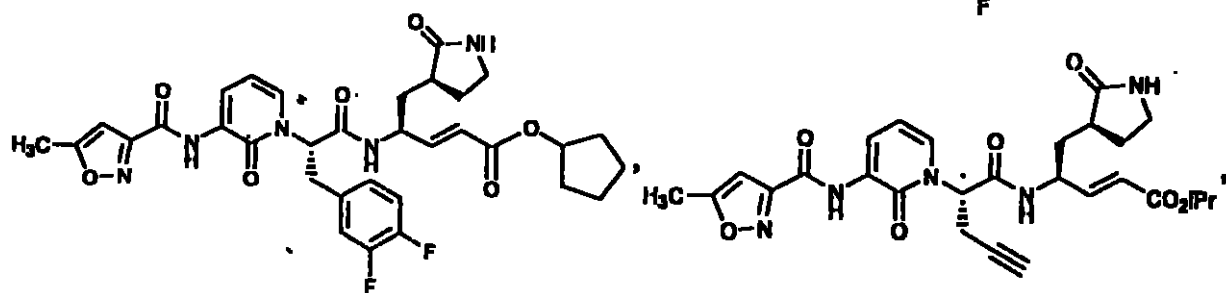
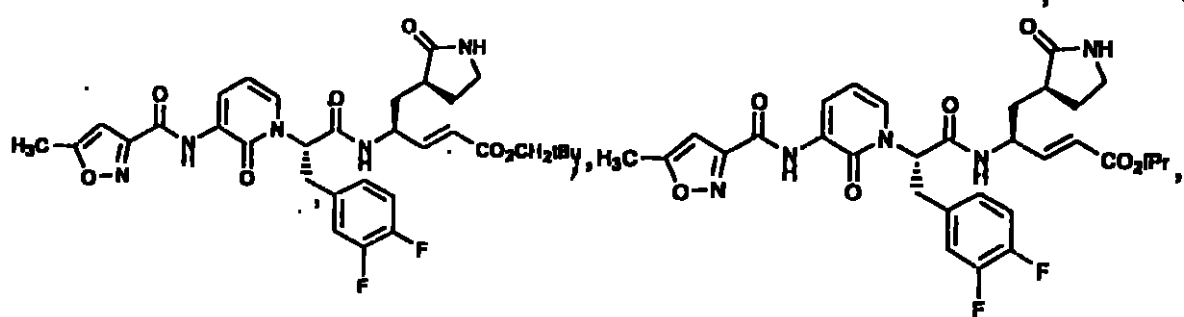
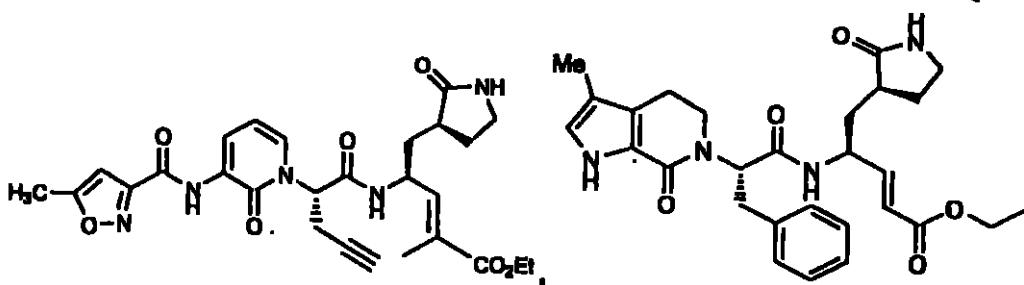
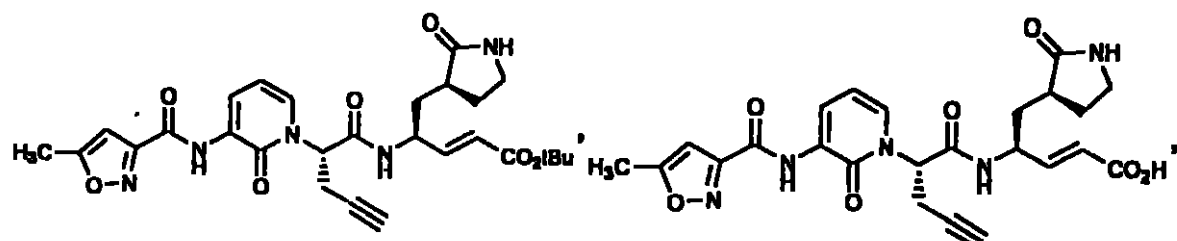
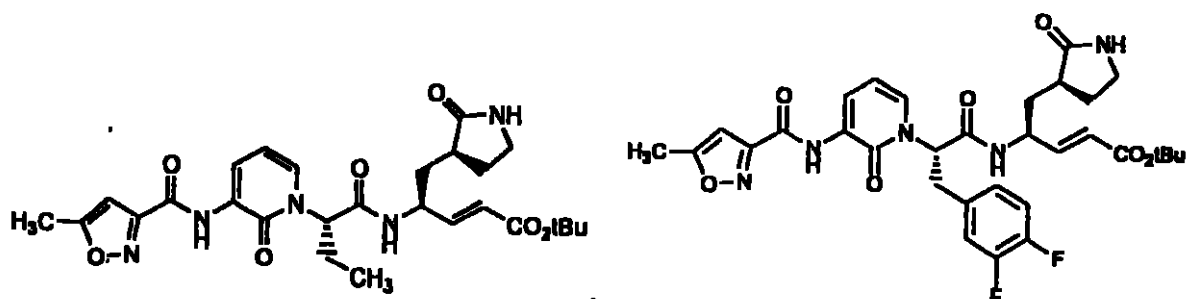
42
2



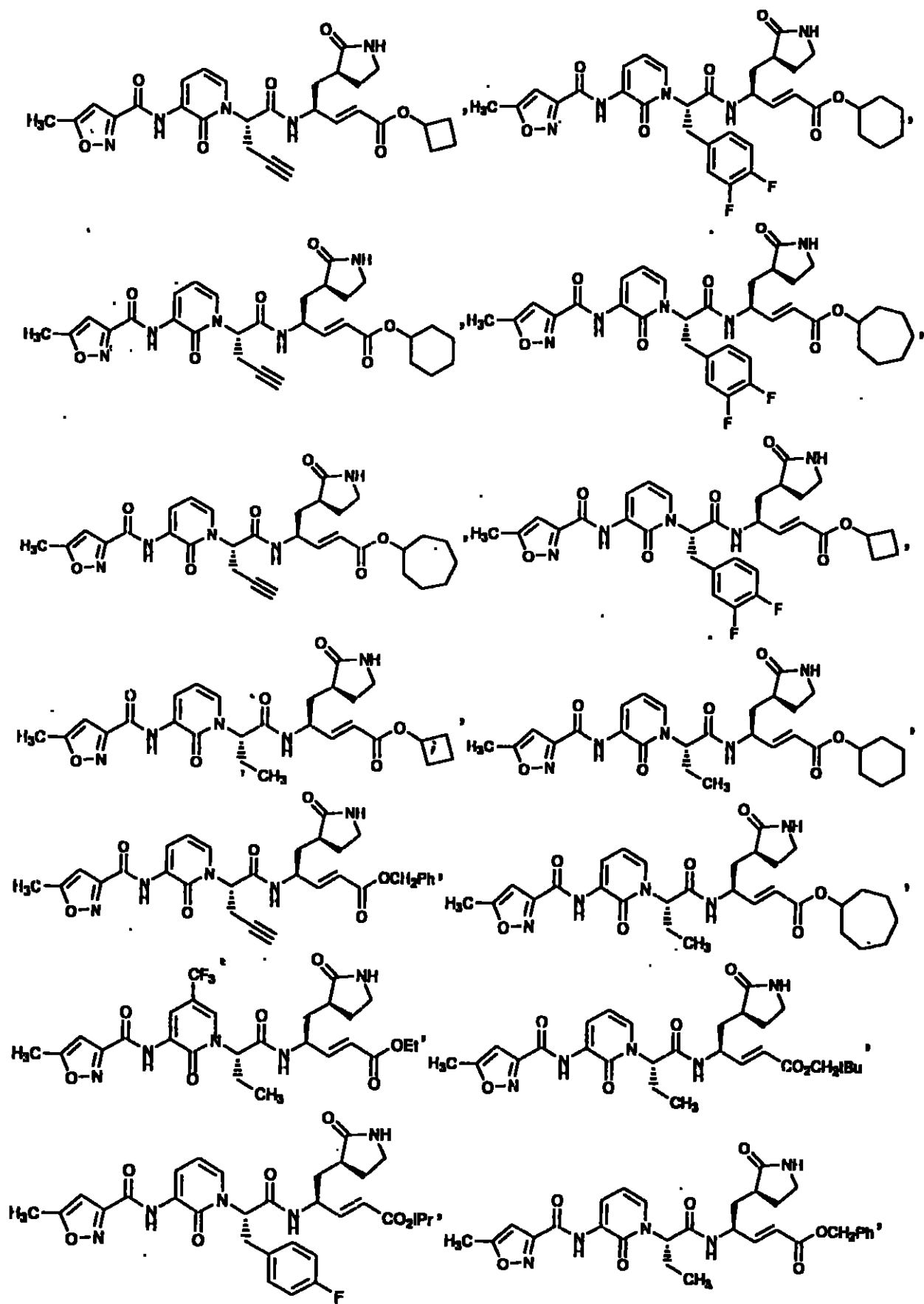
43
X



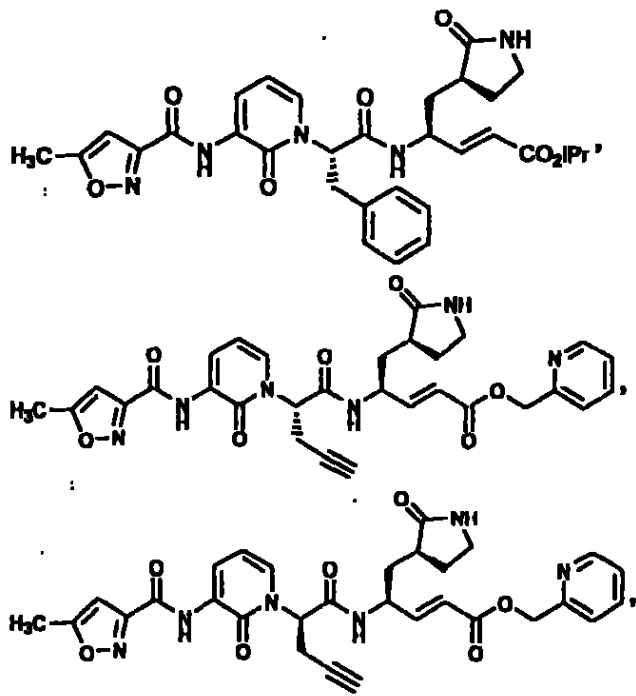
44



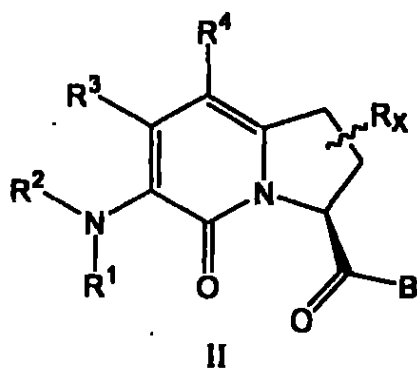
45



46 ~~5~~



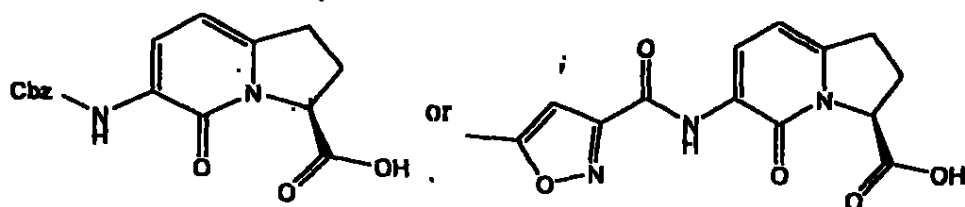
La invención se dirige además a los intermedios de Fórmula II, que son útiles en la síntesis de ciertos compuestos de Fórmula I:



47

en donde las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R_x , son como ya se definieron, y B es H, $-OR^{24}$. Cuando R^1 y/o R^2 son independientemente grupos protectores nitrógeno apropiados, puede emplearse cualquier grupo protector nitrógeno adecuado conocido en el arte (véase, por ejemplo, Greene & Wuts, *supra*.) Sustituyentes R^1 y R^2 apropiados incluyen pero no se limitan a, grupos protectores carbamato tales como alquilocarbonilo (por ejemplo, Boc) y arilocarbonilo (por ejemplo, Cbz ó FMOC), alquilocarbonilos (por ejemplo, metiloxycarbonilo), alquilo ó arilcarbonilo, alquilo sustituido, especialmente arilalquilo (por ejemplo, tritilo (trifenilmetilo), bencilo y bencilo sustituido) y similares. Preferiblemente, cuando R^1 y R^2 son independientemente grupos protectores nitrógeno apropiados, sustituyentes adecuados R^1 y R^2 incluyen, pero no se limitan a, Boc, Cbz, FMOC, metiloxycarbonilo y tritilo. Cuando R^1 y R^2 , tomados en conjunto, son un grupo protector nitrógeno apropiado, sustituyentes R^1/R^2 apropiados incluyen ftalimido y una estabase (1,2-bis(dialquilsililo)etileno). R^{24} puede ser H ó un grupo protector adecuado para una mitad carboxilo. Grupos protectores carboxilo adecuados son igualmente bien conocidos en el arte, ejemplos de los cuales pueden hallarse en Greene y Wuts, *supra*, e incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores en donde R^{24} es alquilo, arilo sustituido o no sustituido, alquilo y/o sililo arilo sustituido (por ejemplo, (t-butildimetilsililo (TBS)) y similares.

La invención se dirige también a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula II. Ejemplos preferidos de la Fórmula II útiles como intermedios incluyen los siguientes:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

48
X

Los compuestos antipicornavirales de esta invención incluyen prodrogas, los metabolitos farmacéuticamente activos y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. En incorporaciones preferidas, los compuestos de la Fórmula II, prodrogas, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos tienen una actividad antipicornaviral, más preferiblemente, actividad antirrinoviral, correspondiente a una EC_{50} menor o igual a 100 μM en el ensayo de cultivo de células H1-HeLa.

Una "prodroga" tiene como fin dar a entender un compuesto que se convierte bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis o, metabólicamente, en un compuesto especificado que es farmacéuticamente activo. Una prodroga puede ser un derivado de uno de los compuestos de esta invención que contiene una mitad, como por ejemplo, $-CO_2R$, ó $-PO(OR)_2$, que pueden disociarse bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis. Puede emplearse cualquier sustituyente R apropiado que provea un producto de solvólisis o disociación farmacéuticamente aceptable. Una prodroga que contenga dicha mitad puede prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales mediante el tratamiento de un compuesto de esta invención que contenga, por ejemplo un amido, ácido carboxílico, ó mitad hidroxilo con un reactivo adecuado.

Un "metabolito farmacéuticamente activo" tiene como fin significar un compuesto farmacológicamente activo producido por metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado. Una "sal farmacéuticamente aceptable" tiene como fin significar una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos libres y bases de un compuesto especificado y que no es indeseable biológicamente ni en otros aspectos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, fosfatos monohidrogenados, fosfatos dihidrogenados, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos,



hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos. Un "solvato" tiene como fin significar una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, ó etanolamina. En el caso de compuestos, sales o solvatos que son sólidos, se entiende por aquellas personas con habilidades en el arte que los compuestos inventivos, sales y solvatos pueden existir en diferentes formas de cristales, todas las cuales se pretende incluir dentro de la órbita de la presente invención y fórmulas especificadas.

La presente invención se dirige asimismo a un método para inhibir actividad de proteasa 3C picornaviral con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato de los mismos. Por ejemplo, la actividad de proteasa 3C picornaviral puede inhibirse en tejido mamífero administrando un compuesto de Fórmula I ó sal farmacéuticamente aceptable, prodroga, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato de los mismos. Más preferiblemente, el presente método está orientado a inhibir actividad de proteasa riniviral. "Tratar" o "tratamiento" tiene como fin significar por lo menos la mitigación de una condición de enfermedad en un mamífero tal como un humano, que se alivia por la inhibición de la actividad de una o más proteasas 3C picornavirales, incluyendo, pero sin limitarse a, rinovirus humanos, poliovirus humanos, virus coxsackie humanos, virus de la encefalomiocarditis, virus de la meningitis y virus de la hepatitis A. Los métodos de tratamiento para mitigación de una condición de enfermedad incluyen el empleo de los compuestos es esta invención en cualquier

50
P
L

manera convencional aceptable, por ejemplo, como profiláctico. La actividad de los compuestos inventivos como inhibidores de la actividad de proteasa 3C picomaviral puede medirse por cualquiera de los métodos apropiados conocidos por aquellas personas con habilidades en el arte, incluyendo ensayos *in vivo* e *in vitro*. Un ejemplo de un ensayo apropiado para mediciones de actividad es el ensayo de cultivo antiviral de células HI-HeLa descrito aquí.

La administración de los compuestos de la Fórmula I y sus prodrogas farmacéuticamente aceptables, sales, metabolitos activos y solvatos puede realizarse de acuerdo con cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados, a disposición de aquellas personas con habilidades en el arte. Ejemplos ilustrativos de modos adecuados de administración incluyen la aplicación oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal.

Un compuesto inventivo de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga, metabolitos activo, o solvato del mismo puede administrarse como una composición farmacéutica en cualquier forma farmacéutica reconocida por el artesano con habilidades como adecuada. Formas farmacéuticas apropiadas incluyen formulaciones sólidas, líquidas, o liofilizadas, tales como tabletas, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas y aerosoles. Composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir asimismo excipientes adecuados, diluyentes, vehículo y transportadores, al igual que otros agentes farmacéuticamente activos, dependiendo del uso previsto o modo de administración. En incorporaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas inventivas se administran oral o intranasalmente en la forma de suspensiones. Métodos aceptables para preparar formas farmacéuticamente aceptables de composiciones farmacéuticas pueden determinarse rutinariamente por aquellas personas con habilidades en el arte. Por ejemplo, pueden elaborarse preparaciones farmacéuticas siguiendo técnicas convencionales del químico farmacéutico que incluyen pasos tales como mezclar, granular y comprimir, si es necesario, para formulaciones de tabletas, o mezclar, envasar y disolver los ingredientes, como corresponda, para obtener los

51
H

productos para administración oral, parenteral, tópica, intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraocular, intraaural y/o rectal.

En las composiciones farmacéuticas pueden emplearse transportadores farmacéuticamente aceptables, sólidos o líquidos, diluyentes, vehículos, o excipientes. Transportadores sólidos ilustrativos incluyen almidón, lactosa, dihidrato de sulfato de calcio, terra alba, sucrosa, talco, gelatina, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Transportadores líquidos ilustrativos incluyen jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, solución salina y agua. El transportador o diluyente puede incluir un material adecuado de liberación prolongada, tal como monostearato de glicerilo o distearato de glicerilo, solo o con una cera. Cuando se usa un transportador líquido, la preparación puede ser en forma de jarabe, elixir, emulsión, cápsula blanda de gelatina, líquido inyectable estéril (por ejemplo, solución) o una suspensión líquida acuosa o no acuosa. Una dosis de la composición farmacéutica contiene por lo menos una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto activo (es decir, un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga, metabolito activo o solvatos del mismo) y, preferiblemente, consta de una o más unidades farmacéuticas de dosificación. La dosis seleccionada puede administrarse a un mamífero, por ejemplo, un paciente humano, necesitado de tratamiento mediado por inhibición de actividad de proteasa 3C picornaviral, por cualquier método conocido o apropiado de administrar la dosis, incluyendo: tópicamente, por ejemplo, como ungüento o crema; oralmente; rectalmente, por ejemplo, como supositorio; parenteralmente mediante inyección; o continuamente por infusión intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraaural o intraocular. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" tiene como fin significar la cantidad de un agente inventivo que, cuando se administra a un mamífero necesitado de ella, es suficiente para efectuar el tratamiento para condiciones de enfermedad aliviada por la inhibición de la actividad de una o más proteasas 3C picornavirales, tales como rinovirus humanos, poliovirus humano, los virus coxsackie humanos, virus de la encefalomiocarditis, meningovirus y virus de la hepatitis A. La

52
P

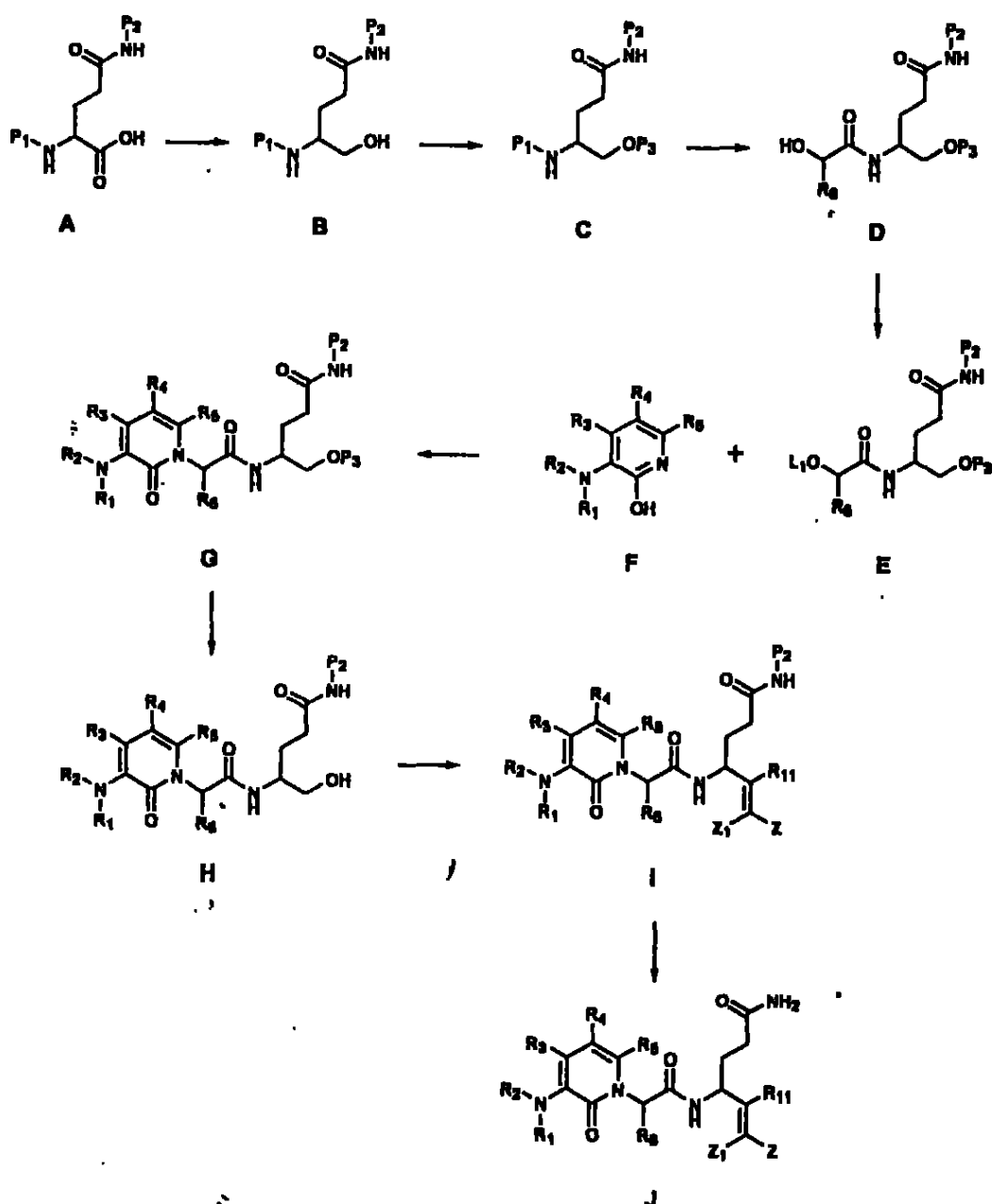
cantidad de un compuesto dado de la invención que será terapéuticamente efectiva variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de enfermedad y la gravedad de la misma, la identidad del mamífero necesitado de ella, cantidad que puede determinarse rutinariamente por los artesanos.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Preferiblemente, los compuestos inventivos de Fórmulas I y II se preparan por los métodos de la presente invención, incluyendo los Métodos Generales indicados más adelante. Cuando no se especifica la estereoquímica en estructuras químicas, puede utilizarse cualquiera de los dos estereocentros. Aunque varios intermedios se describen e ilustran como 2-hidroxipiridinas, se entiende que dichas entidades pueden existir también como los correspondientes tautómeros de 2-piridona. Igualmente se aplican las siguientes abreviaturas: Boc (*tert*-butoxicarbonilo), Ac (acetilo), Cbz (beciloxicarbonilo), DMB (2,4-dimetoxibenzilo), TBS (*tert*-butildimetilsililo), TBDPS (*tert*-butildifenilsililo), Ms (metanosulfonato), Ts (toluenosulfonato), Bn (bencilo), y Tr (trifenilmetilo).

53
M

Método General 1

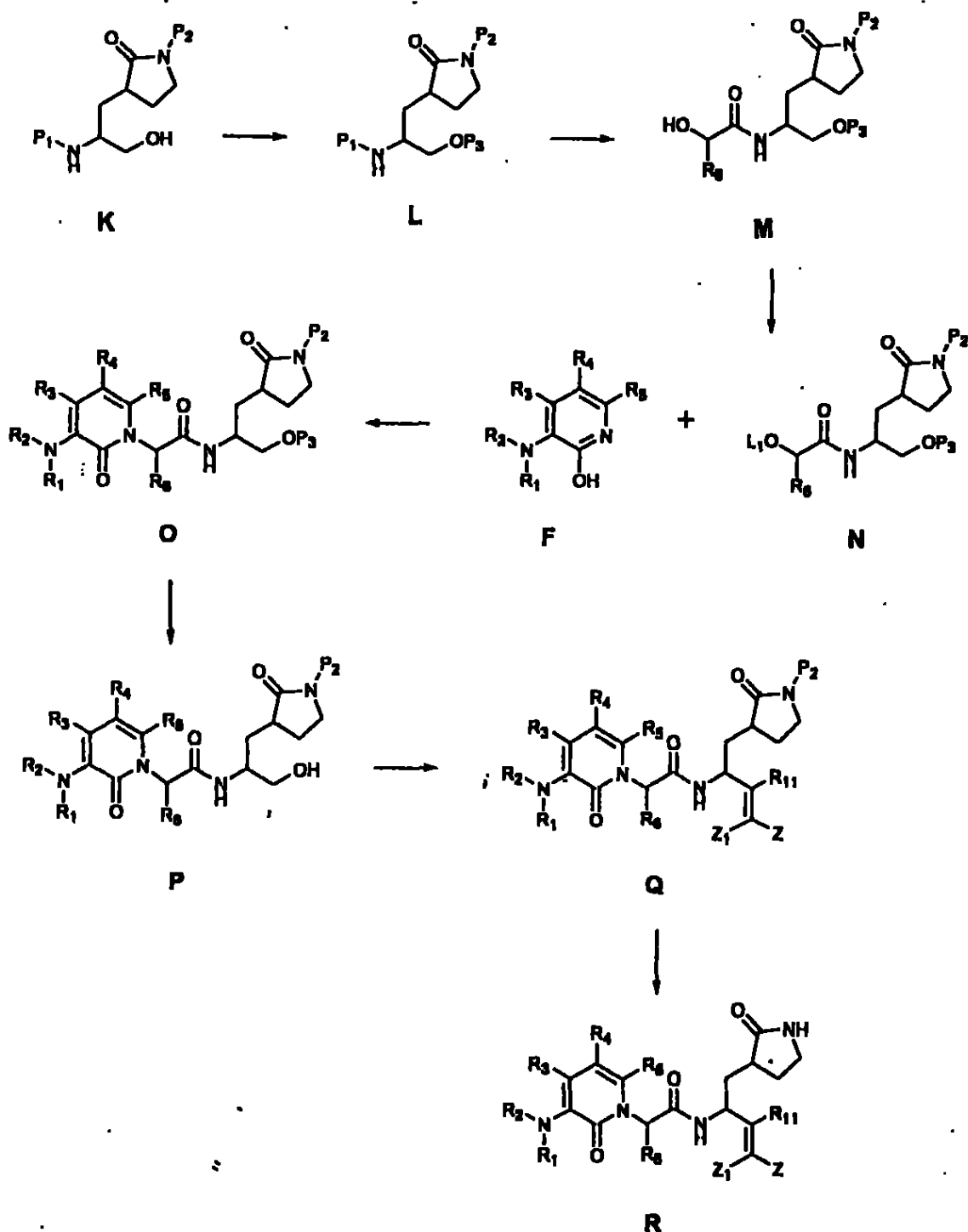


En Método General 1, un aminoácido A (disponible en el comercio o preparado por métodos descritos en la literatura química) donde P_1 es un grupo protector apropiado para la funcionalidad de la amina nitrógeno (por ejemplo, Cbz, Boc, ó Ac) y P_2 es un grupo protector adecuado para el nitrógeno de la amida (por ejemplo, Tr), se transforma reductivamente en alcohol B. El compuesto B se convierte posteriormente en el compuesto C donde P_3 es un grupo protector apropiado para la funcionalidad alcohol (por ejemplo, TBS). En este punto, el grupo protector P_1 presente en C se retira

54
X
K

y la amina resultante o sal de la misma (no se muestra) se somete a una reacción de formación de enlace de amida con un ácido α -hidroxicarboxílico adecuado (que incorpora R_6 y en cual R_7 es H; tampoco mostrado) para proveer el intermedio D. La funcionalidad alcohol presente en D se convierte entonces en un grupo saliente apropiado (por ejemplo, mesilato, tosilato) E y se acopla con 2-hidroxipiridina F (que incorpora R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5) para producir el intermedio G. Nótese que las mitades R_1 y R_2 presentes en F pueden ser grupos protectores apropiados para la funcionalidad amina. El grupo protector P_3 se retira seguidamente de G y el alcohol resultante (H) se oxida en el correspondiente aldehído (no mostrado) y se somete a una reacción de formación de olefina para generar el intermedio I (que incorpora R_{11} , Z, y Z_1). El grupo protector P_2 presente en I se retira luego para obtener el producto J. Si R_1 y/o R_2 es/son inicialmente un grupo protector para la funcionalidad amina, puede/pueden retirarse de los intermedios G, H, ó I ó producto J y reemplazarse con un sustituyente diferente R_1 y/o R_2 para generar intermedios alternos G, H, o I o productos J.

Método General 2

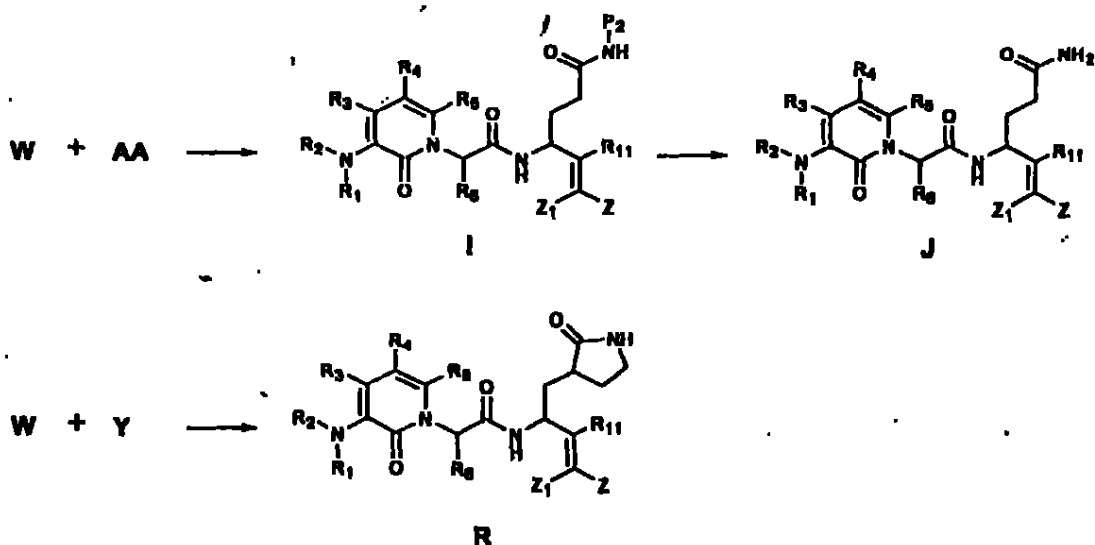
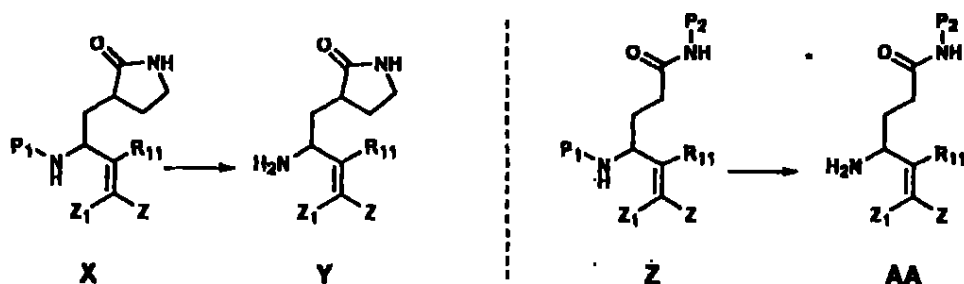
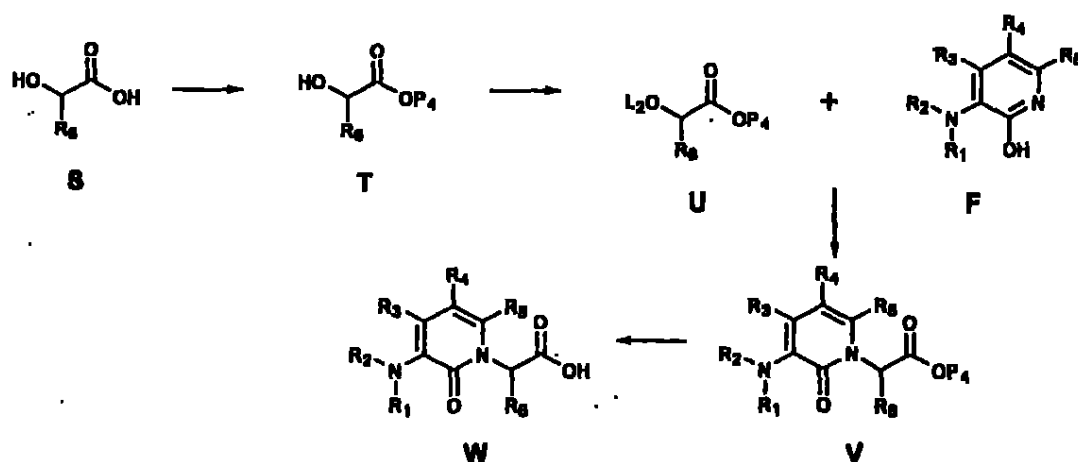


En Método General 2, un aminoalcohol K (preparado por métodos descritos en la literatura química) que incorpora R₉ y donde R₁₀ es H, P₁ es un grupo protector apropiado para funcionalidad amina (por ejemplo, Cbz, Boc, ó Ac) y P₂ es un grupo protector adecuado para el nitrógeno de la amida (por ejemplo, DMB), se convierte en el compuesto L donde P₃ es un grupo protector apropiado para la funcionalidad alcohol (por ejemplo, TBDPS). El grupo protector P₁ presente en L se retira y la amina resultante o sal de la misma (no se muestra) se somete a una reacción de formación de

56
10

enlace de amida con un ácido α -hidroxicarboxílico adecuado (que incorpora R_6 y en cual R_7 es H; tampoco mostrado) para proveer el intermedio M. La funcionalidad alcohol presente en M se convierte entonces en un grupo saliente apropiado (por ejemplo, mesilato, tosilato) N y se acopla con 2-hidroxipiridina F (que incorpora R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5) para producir el intermedio O. Nótese que las mitades R_1 y R_2 presentes en F pueden ser grupos protectores apropiados para la funcionalidad amina. El grupo protector P_3 se retira seguidamente de O y el alcohol resultante (P) se oxida en el correspondiente aldehído (no mostrado) y se somete a una reacción de formación de olefina para generar el intermedio Q (que incorpora R_{11} , Z, y Z_1). El grupo protector P_2 presente en Q se retira luego para obtener el producto R. Si R_1 y/o R_2 es/son inicialmente un grupo protector para la funcionalidad amina, puede/pueden retirarse de los intermedios O, P, ó Q ó producto R y reemplazarse con un sustituyente diferente R_1 y/o R_2 para generar intermedios alternos O, P, o Q o productos R.

Método General 3



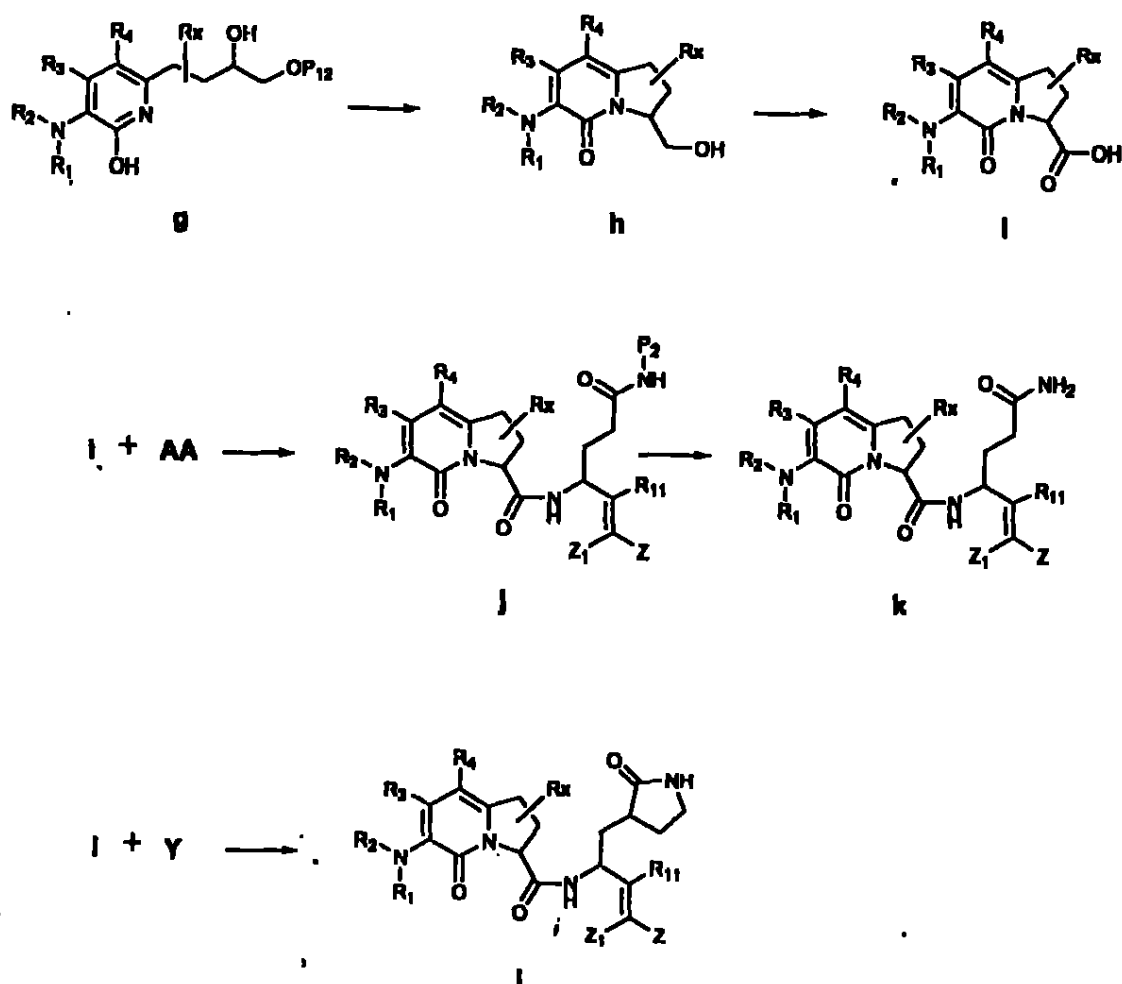
En Método General 3 se ilustra un método alternativo para preparar el producto **J** o el producto **R**. Un ácido α -hidroxicarboxílico **S** (disponible en el comercio o preparado por métodos descritos en la literatura química) que incorpora R_6 y donde R_7 es H, se convierte en un α -hidroxiéster **T** en donde

58



P_4 es un grupo protector apropiado para el grupo funcional ácido carboxílico (por ejemplo, metilo, bencilo o *tert*-butilo). La funcionalidad alcohol presente en T se convierte entonces en un grupo saliente apropiado (por ejemplo, mesilato, tosilato) U y se acopla con 2-hidroxipiridina F (que incorpora R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5) para producir el intermedio V. Nótese que las mitades R_1 y R_2 presentes en F pueden ser grupos protectores apropiados para la funcionalidad amina. El grupo protector P_4 se retira seguidamente de V para dar el ácido carboxílico W. Independientemente, los intermedios X y Z (preparados por métodos descritos en la literatura química) que incorporan R_{11} , Z y Z_1 y en los cuales P_1 es un grupo protector apropiado para la funcionalidad amina (por ejemplo, Cbz, Boc, o AC) y P_2 es un grupo protector adecuado para el nitrógeno de la amida (por ejemplo, Tr), se convierten en sus correspondientes aminas Y y AA (o sales de las mismas), respectivamente. Las aminas AA y Y se acoplan luego independientemente con el ácido carboxílico W para proporcionar el intermedio I y el producto R, respectivamente. El grupo protector P_2 presente en el intermedio I se retira seguidamente para dar el producto J. Nótese que, aunque no ilustrado en el Método General 3, el nitrógeno de lactama presente en el intermedio X puede protegerse con un grupo protector apropiado (por ejemplo, DMB). Si dicha mitad se encuentra presente, puede retirarse después de acoplar W con Y para dar el producto R.

Método General 4



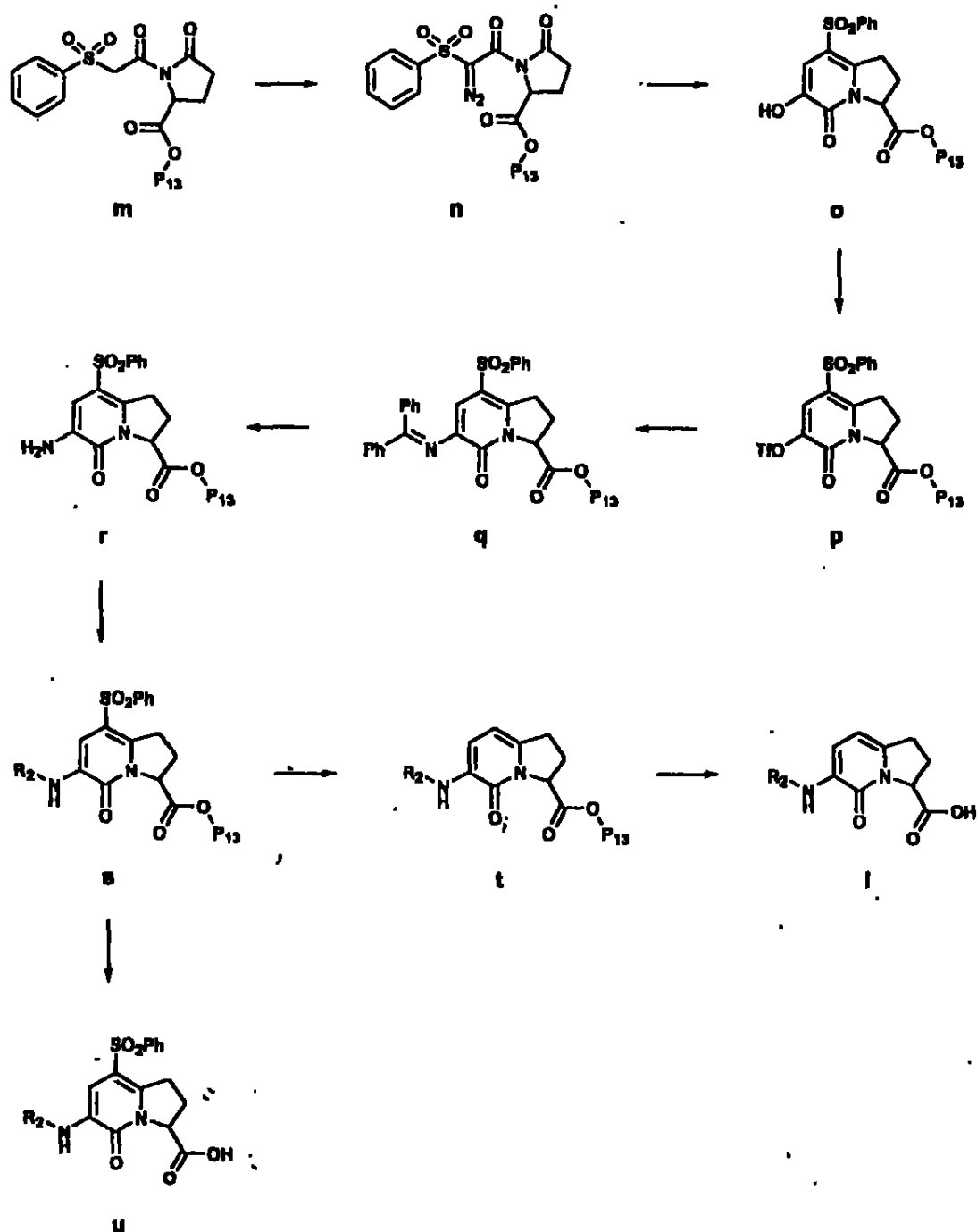
En Método General 4 se ilustra un método para preparar productos bicíclicos **k** y **l**. Así, una piridina apropiada (que incorpora R_1 , R_2 , R_3 , y R_4) y que puede sustituirse opcionalmente con R_x como se muestra) (un ejemplo de la cual puede prepararse como se describe en el Método Específico 7 más adelante) en la cual P_{11} y P_{12} son grupos protectores para la funcionalidad alcohol (por ejemplo, éter silílico, metilo) se somete a un protocolo de ciclización/desprotección intramolecular en el cual ambos P_{11} y P_{12} se retiran para dar piridona **h**. Nótese que las mitades R_1 y R_2 presentes en **g** pueden ser un grupo protector apropiado para la funcionalidad amina (por ejemplo, Cbz). La mitad alcohol presente en **h** se oxida luego en el correspondiente ácido carboxílico **i**. Esta oxidación puede llevarse a cabo por medio de un intermedio aldehído (no mostrado). Seguidamente el ácido carboxílico **i** se acopla independientemente con las aminas **AA** y **Y** (o sales de las mismas) (preparadas como se describe en el precedente Método

60
J

General 3) para proporcionar el intermedio j y el producto l, respectivamente. El grupo protector P_2 presente en el intermedio j se retira seguidamente para proporcionar el producto k. Nótese que, aunque no ilustrado en el Método General 4, el nitrógeno de lactama presente en el intermedio Y puede protegerse con un grupo protector apropiado (por ejemplo, DMB). Si dicha mitad se encuentra presente en Y, puede retirarse después de acoplar i con Y para dar el producto l. Adicionalmente, Si R_1 y/o R_2 es/son inicialmente un grupo protector para la funcionalidad amina, puede/pueden retirarse de los intermedios g, h, i, ó j, o productos k ó l y reemplazarse con un sustituyente diferente R_1 y/o $\hat{R}_2$ para generar intermedios alternos g, h, i, ó productos k ó l.

61
J

Método General 5

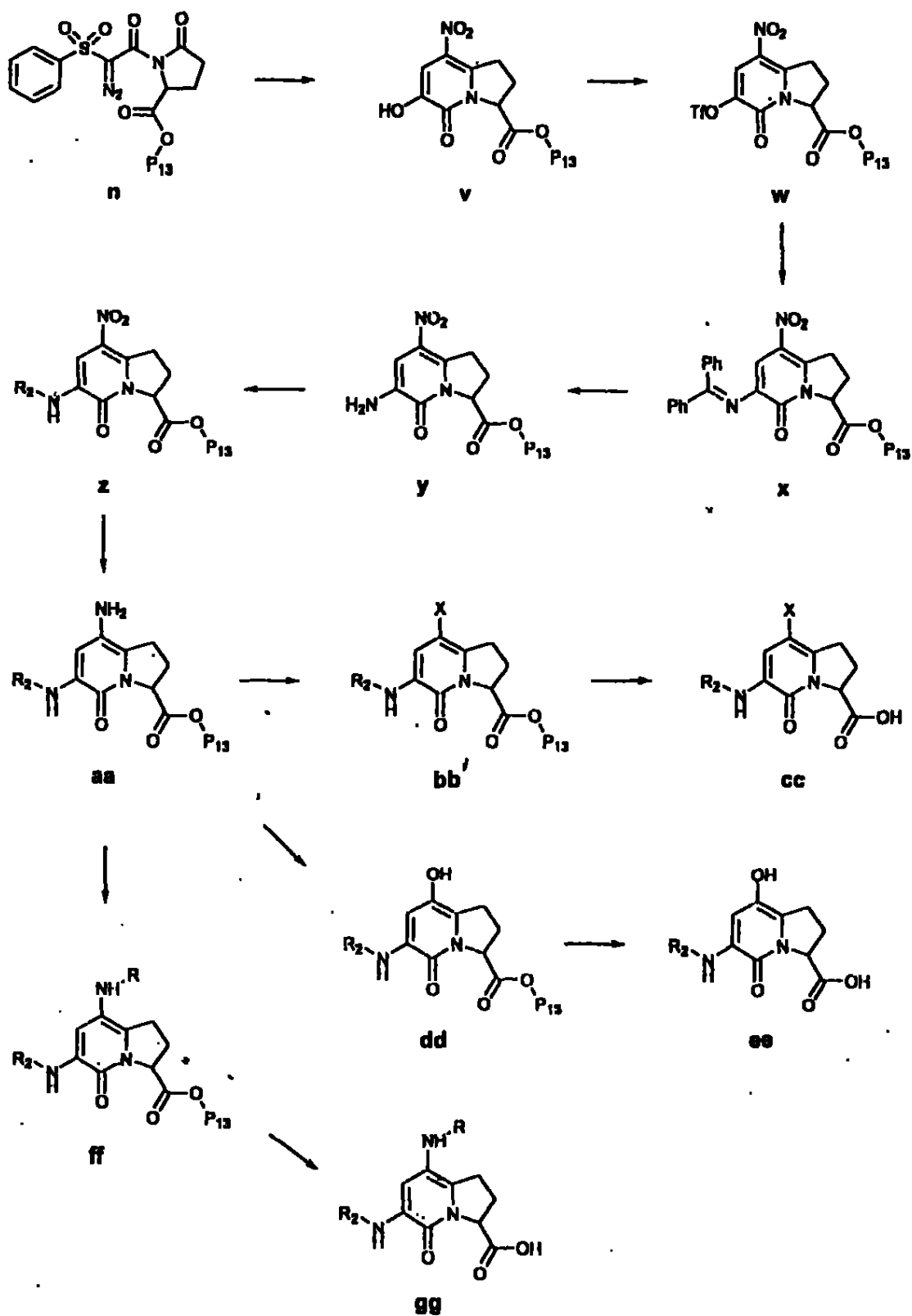


En Método General 5 se ilustra un método alternativo para preparar un tipo particular de intermediario. Así, la sulfona **m** (que se prepara por el método descrito en *Org. Lett.*, 1999, *1*, 83) en la cual R_x, es/son H y P₁₃ es un grupo protector apropiado para la funcionalidad ácido carboxílico (por ejemplo, metilo, etilo, bencilo, o éster *tert*-butilico) se transforma en el

62p
10

compuesto diazo n. Este intermediario está sujeto a una reacción de ciclización catalizada con rodio que incluye sulfona fenilvinílica para dar el intermediario o (en el cual R_3 es H). El grupo hidroxilo presente en o se convierte en el correspondiente sulfonato de trifluorometano (OTf) p, y este intermediario se transforma posteriormente en una amina r vía la imina q. La amina presente en r se deriva con una mitad apropiada para proporcionar el intermediario s (que contiene el grupo funcional R_2 y en el cual R_1 es H). El intermediario se somete a una reacción de desulfurización para dar el intermediario t y esta entidad se desprotege para proveer el ácido carboxílico i (en el cual R_1 , R_3 , R_4 y R_X son H). Alternativamente, el intermediario s puede desprotegerse para dar el ácido carboxílico u (en el cual R_1 , R_3 , R_4 y R_X son H) que puede utilizarse en lugar de i en el Método General 4 ya descrito.

Método General 6



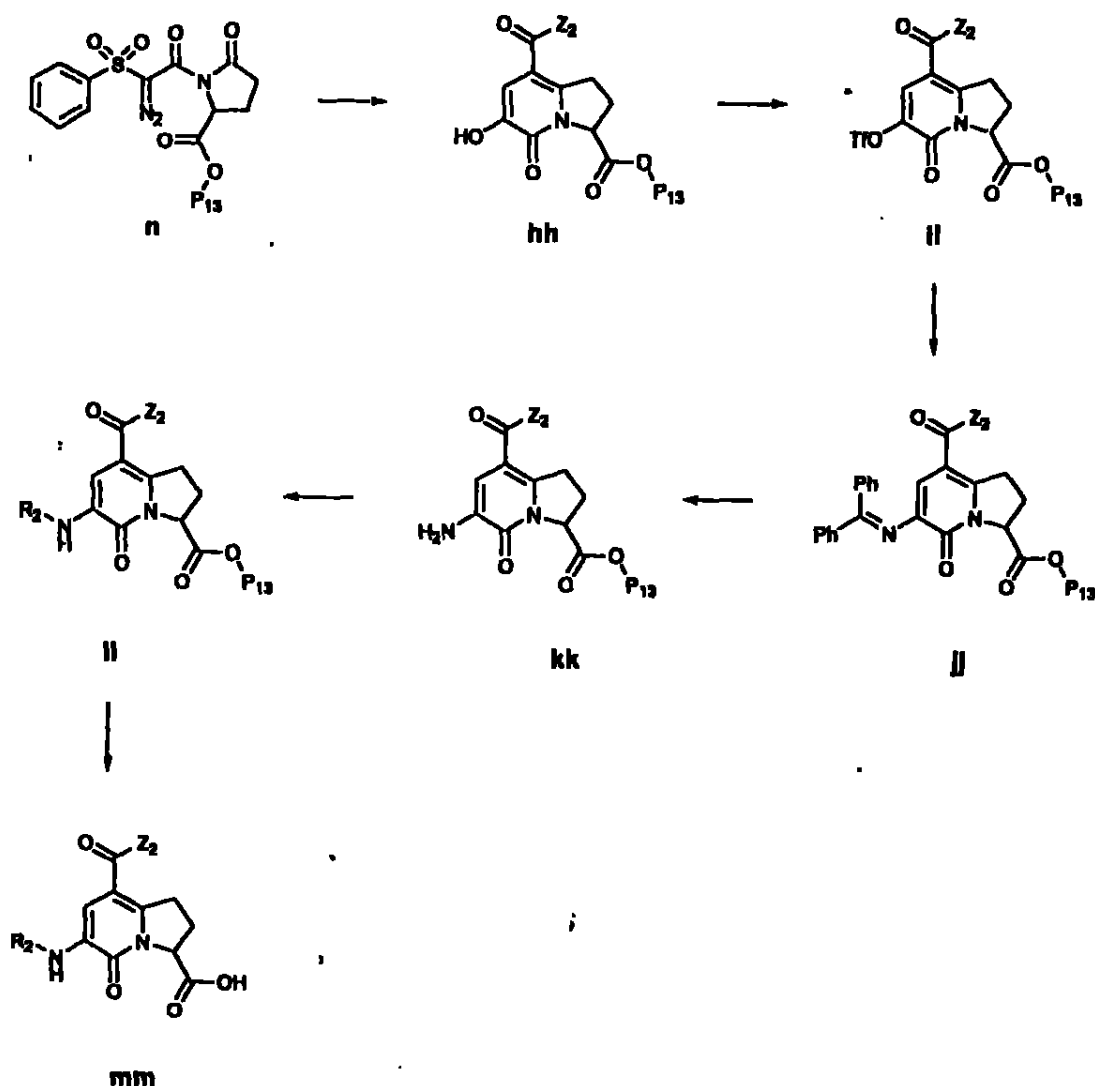
En Método General 6 se ilustra un método adicional para preparar intermedios relacionados con i. Así, el compuesto diazo **n** (preparado en el Método General 5 ya indicado) en el cual R_x, es/son H y P₁₃ es un grupo protector apropiado para la funcionalidad ácido carboxílico (por ejemplo,

64
✓

metilo, etilo, bencilo, o éster *tert*-butílico) se somete a una reacción de ciclización catalizada con rodio que incluía nitroetileno para dar el intermedio v (en el cual R_3 es H). El grupo hidroxilo presente en v se convierte en el correspondiente sulfonato de trifluorometano (OTf) w, y este intermedio se transforma posteriormente en la amina y vía la imina x. La amina presente en y se deriva con una mitad apropiada para proporcionar el intermedio z (que contiene el grupo funcional R_2 y en el cual R_1 es H). El intermedio z se reduce para dar un intermedio aa y esta entidad se transforma en el intermedio bb en el cual X es un halógeno. El intermedio bb se desprotege posteriormente para dar el ácido carboxílico cc. Si se desea, el intermedio aa puede transformarse también en el intermedio t (Método General 5 ya indicado). Alternativamente, el intermedio aa se transforma en el intermedio dd el cual se desprotege seguidamente para proporcionar el ácido carboxílico ee. Alternativamente, el intermedio aa se transforma en el intermedio ff en el cual R es alquilo, acilo, sulfonilo o aciloxi. El intermedio ff se desprotege a continuación para dar el ácido carboxílico gg. Los ácidos carboxílicos cc, ee y gg puede utilizarse cada uno en lugar de i en el Método General ya indicado.

65

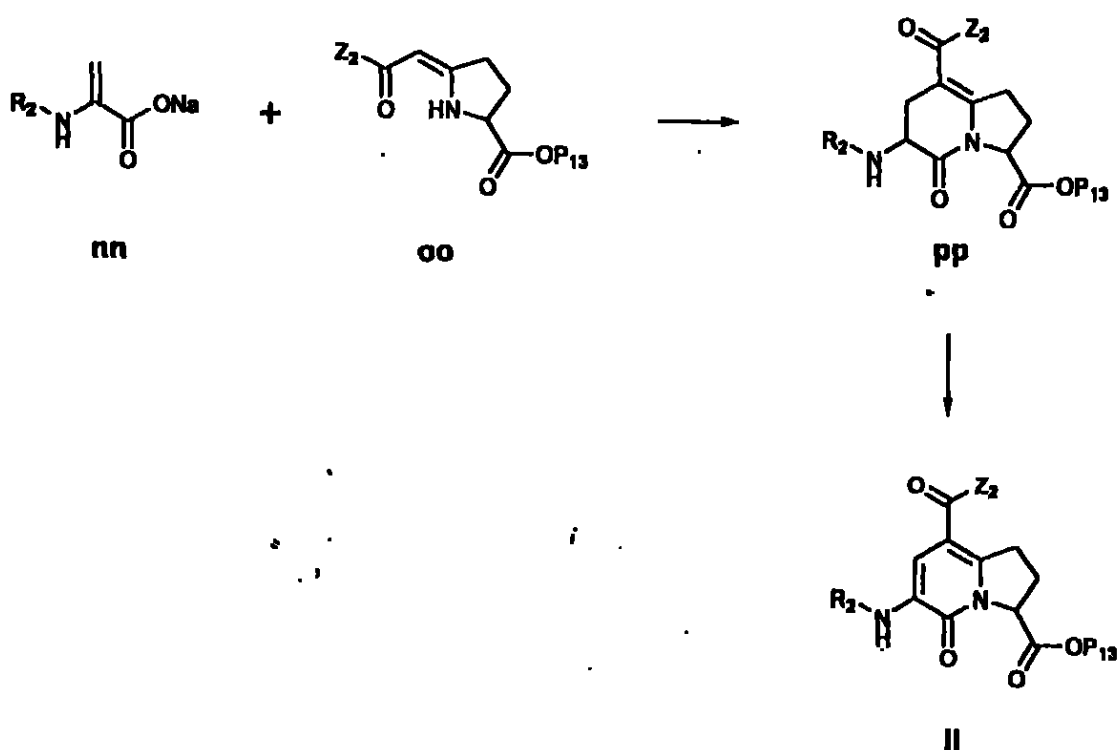
Método General 7



En Método General 7 se ilustra un método adicional para preparar intermedios relacionados con i. Así, el compuesto diazo **n** (preparado en el Método General ya indicado) en la cual R_x, es/son H y P₁₃ es un grupo protector apropiado para la funcionalidad ácido carboxílico (por ejemplo, metilo, etilo, bencilo, o éster *tert*-butílico) se somete a una reacción de ciclización catalizada con rodio que incluya ésteres de acrilato o cetonas vinílicas para dar el intermedio **hh** (en el cual R₃ es H y Z₂ es alquilo, arilo, alcoxi y benciloxi). El grupo hidroxilo presente en **hh** se convierte en el correspondiente sulfonato de trifluorometano (OTf) **ii**, y este intermedio se transforma posteriormente en la amina **kk** vía la imina **jj**. La amina presente en **kk** se deriva con una mitad apropiada para proporcionar el intermedio **ll**

(que contiene el grupo funcional R_2 y en el cual R_1 es H). El intermedio II se desprotege posteriormente para proveer el ácido carboxílico mm el cual puede utilizarse en lugar de i en el Método General 4 ya descrito. En cualquier punto de la secuencia anterior, si Z_2 es alcoxi o benciloxi, puede reemplazarse con una funcionalidad hidroxilo. El ácido carboxílico resultante puede reacomodarse a la amina correspondiente utilizando métodos establecidos, y los intermedios que contienen la amina pueden emplearse como se ilustra en el Método General 6. Por ejemplo, el intermedio II (cuando Z_2 es OH) puede reacomodarse al intermedio aa (Método General 6).

Método General 8

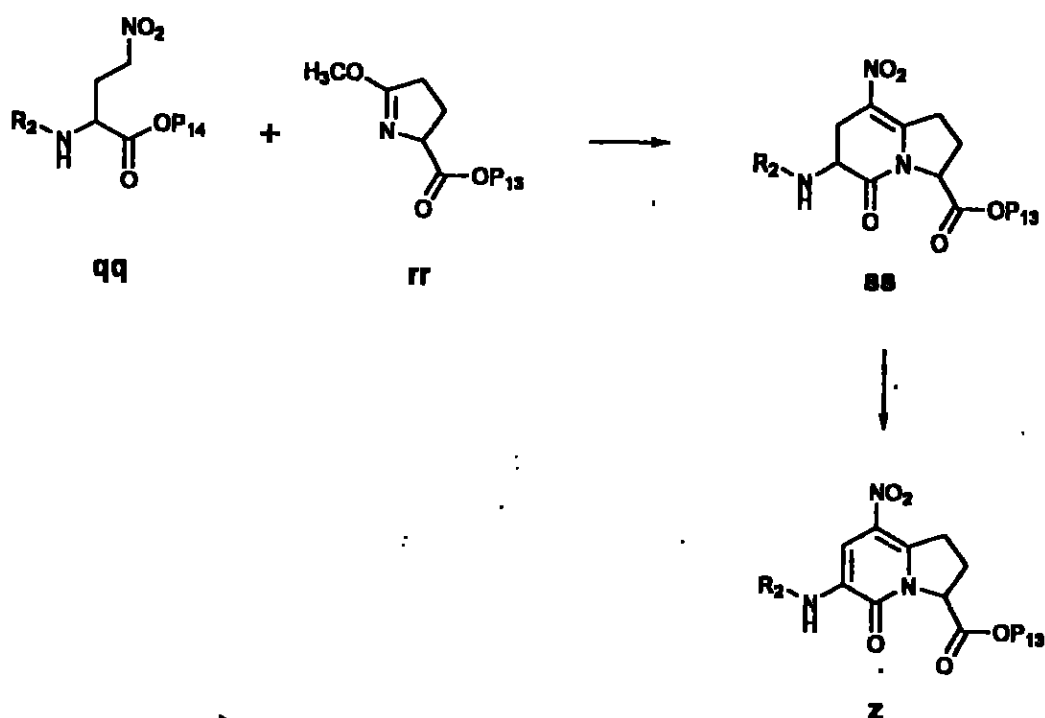


En Método General 8 se ilustra todavía otro un método para preparar el intermedio II. Así, la sal de sodio de un derivado α -dehidroalanina nn (que incorpora R_2 y en el cual R_1 es H) (el cual se encuentra disponible en el comercio o que puede prepararse a partir de serina por un gran número de técnicas incluidas en la literatura) se condensa con el intermedio oo (el cual

67

puede prepararse como se describe en *Tetrahedron. Lett.*, 1989, 30, 3621) en el cual R_X , es/son H y P_{13} es un grupo protector apropiado para la funcionalidad ácido carboxílico (por ejemplo, metilo, etilo, bencilo, o éster *tert*-butílico) y en el cual Z_2 es alquilo, arilo, alcoxi o benciloxi para dar el intermedio pp. El intermedio pp se oxida seguidamente (por una gran número de métodos incluidos en la literatura) para proporcionar el intermedio ll que puede utilizarse como ya se describió en el Método General 7.

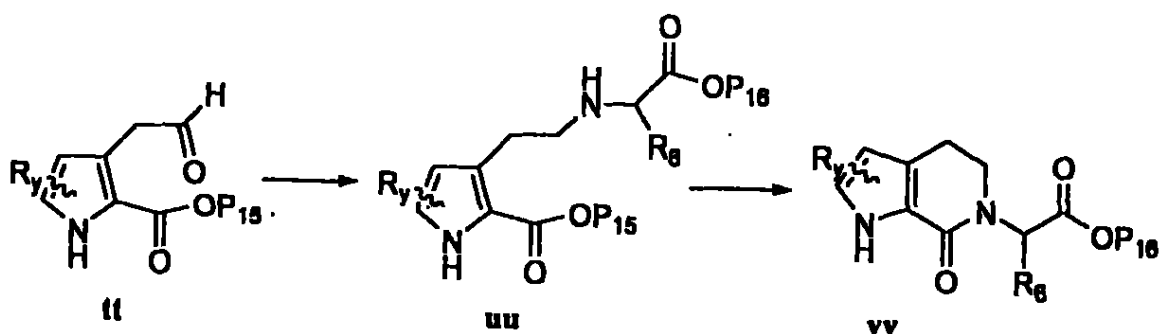
Método General 9



En Método General 9 se ilustra un método alternativo para preparar el intermedio **z** (del Método General 6 ya descrito). Así, el compuesto nitro **qq** (que se prepara por analogía con el método descrito en: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 1113) que incorpora R_2 y en el cual R_1 es H y P_{14} es un grupo protector apropiado para la funcionalidad ácido carboxílico (por ejemplo, metilo o etilo) se condensa con el intermedio **rr** (preparado de acuerdo con: *J. Heterocyclic Chem.* 1992, 29, 1285) en el cual R_X , es/son H y P_{13} es un grupo protector apropiado para la funcionalidad ácido carboxílico (por ejemplo, metilo, etilo, bencilo, o *tert*-butilo) para dar el

intermedio ss. El intermedio ss se oxida posteriormente (por un gran número de métodos incluidos en la literatura) para proporcionar el intermedio z que puede utilizarse como se describe en el Método General 6 ya indicado.

Método General 10



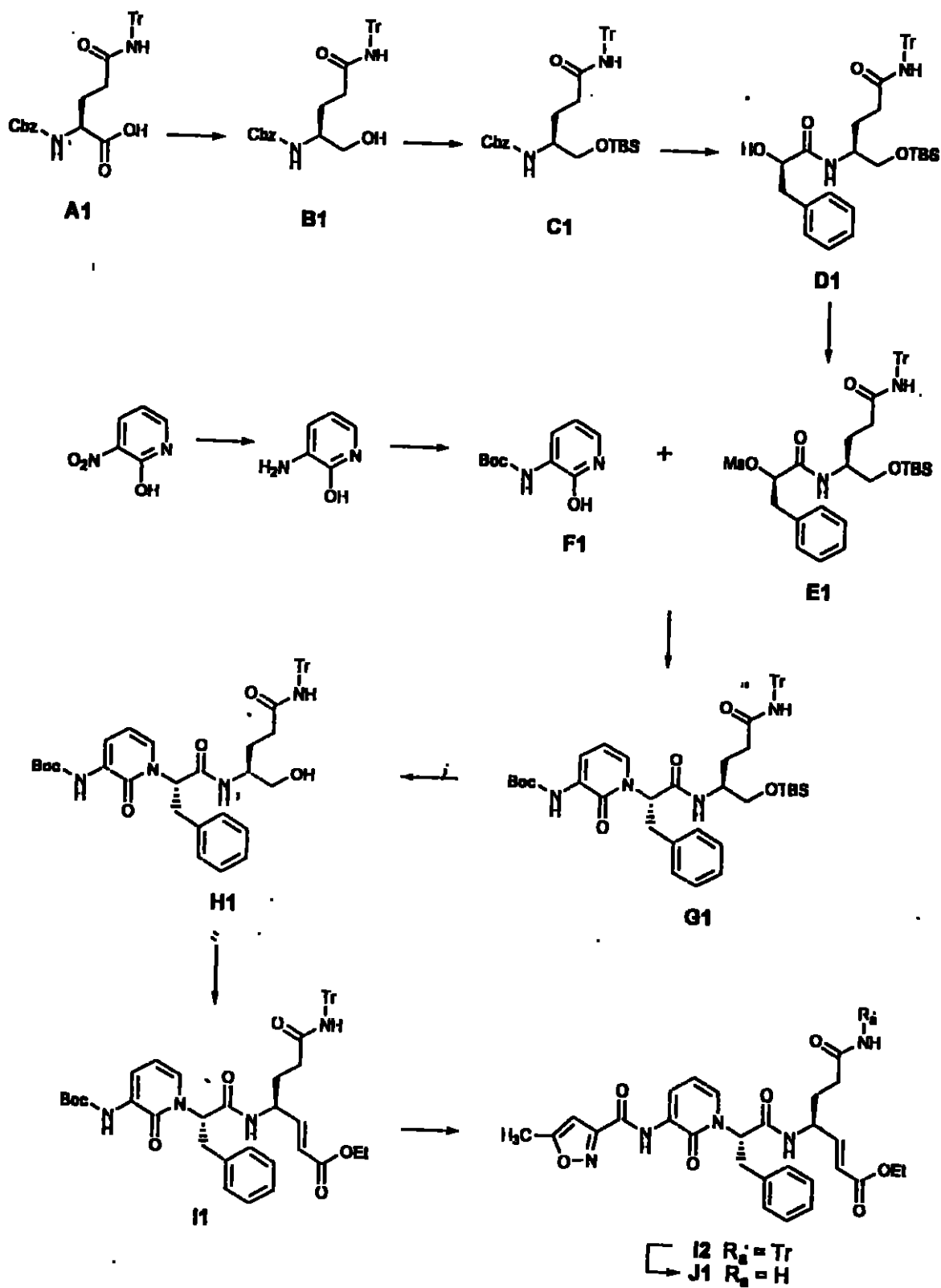
El Método General 10 ilustra la preparación del pirrol bicíclico **vv**, a partir del aldehído **tt**, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Smith, K. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, página 516). Este compuesto está sujeto a condiciones de aminación reductiva con una amina para dar el compuesto **uu**. El grupo protector carboxílico P_{16} se retira, y el ácido resultante se condensa intramolecularmente con la amina secundaria para proporcionar el bicyclo **vv**. Este compuesto bicíclico puede acoplarse a la amina Y o AA de acuerdo con el método descrito en el Método General 3.

MÉTODOS ESPECÍFICOS

Los siguientes Métodos específicos pueden utilizarse también para preparar algunos de los compuestos descritos en esta invención.

69

Método Específico 1

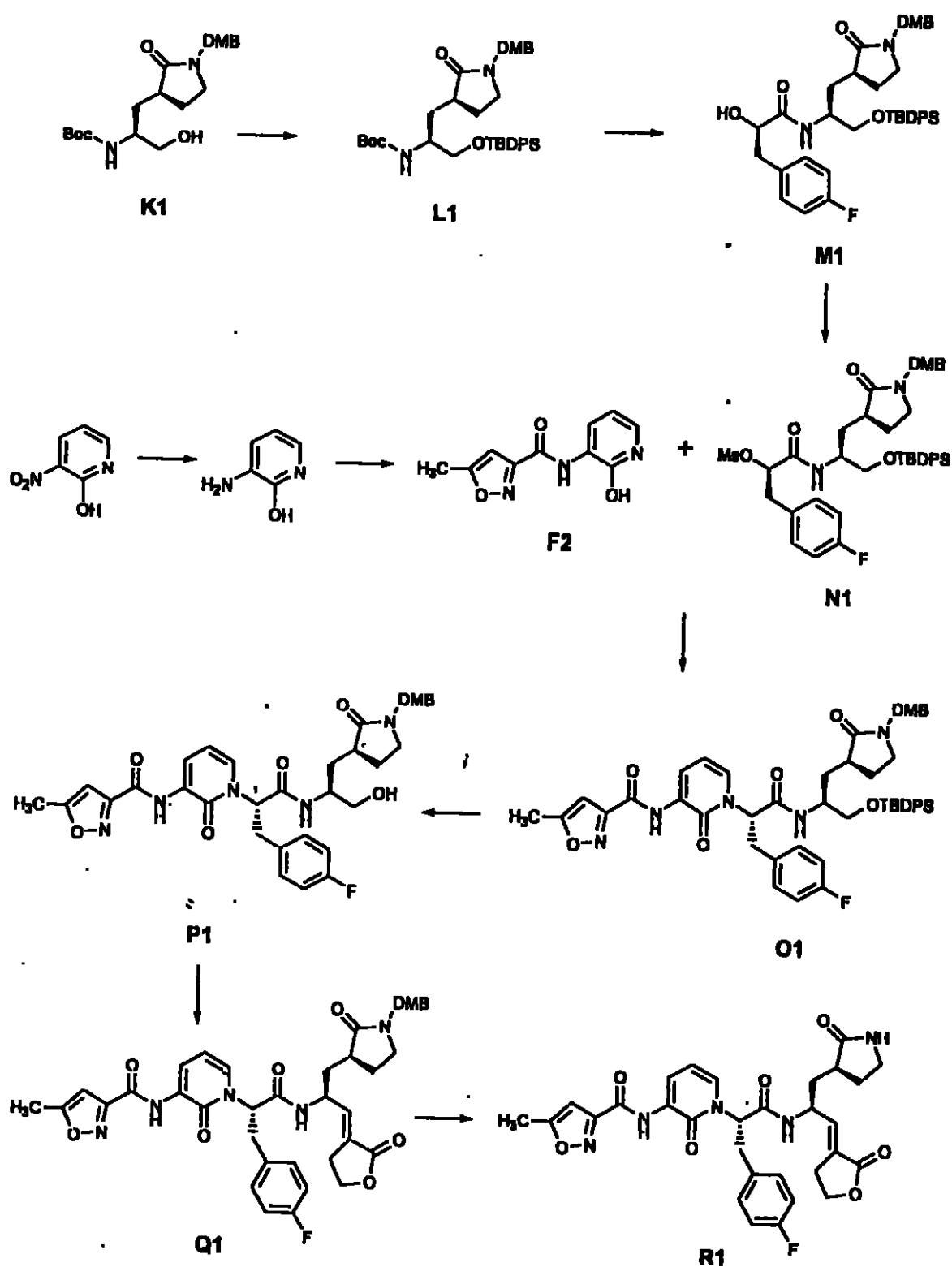


70

El Método Específico 1 describe la preparación del compuesto específico J1 (compuesto 5). Así, el aminoácido A1 disponible en el comercio se redujo a alcohol B1 el que, a su vez, se transformó en el compuesto C1. La mitad Cbz presente en C1 se retiró mediante hidrogenación y la amina resultante (no mostrada) se acopló con ácido D-3-fenil-láctico (disponible en el comercio) para proporcionar el intermedio D1. Esta última entidad se transformó posteriormente en el correspondiente metanosulfonato (mesilato) (E1) y se acopló con la sal de sodio de 2-hidroxipiridina F para proveer el intermedio G1. La 2-hidroxipiridina F se preparó a partir de 2-hidroxi-3-nitropiridina disponible en el comercio por reducción y protección posterior Boc de la amina resultante. Se retiró el grupo protector sililo presente en G1 y el alcohol así obtenido (H1) se oxidó en el aldehído correspondiente (no mostrado) y se sometió a una reacción de formación de olefina para dar el intermedio I1. La mitad Boc contenida en I1 se desprotegió entonces térmicamente y la amina resultante (no mostrada) se derivó con cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo para dar el intermedio I2. El grupo protector tritilo presente en I2 se retiró a continuación bajo condiciones ácidas para concluir la preparación del compuesto específico J1 (compuesto 5).

Método Específico 2

71

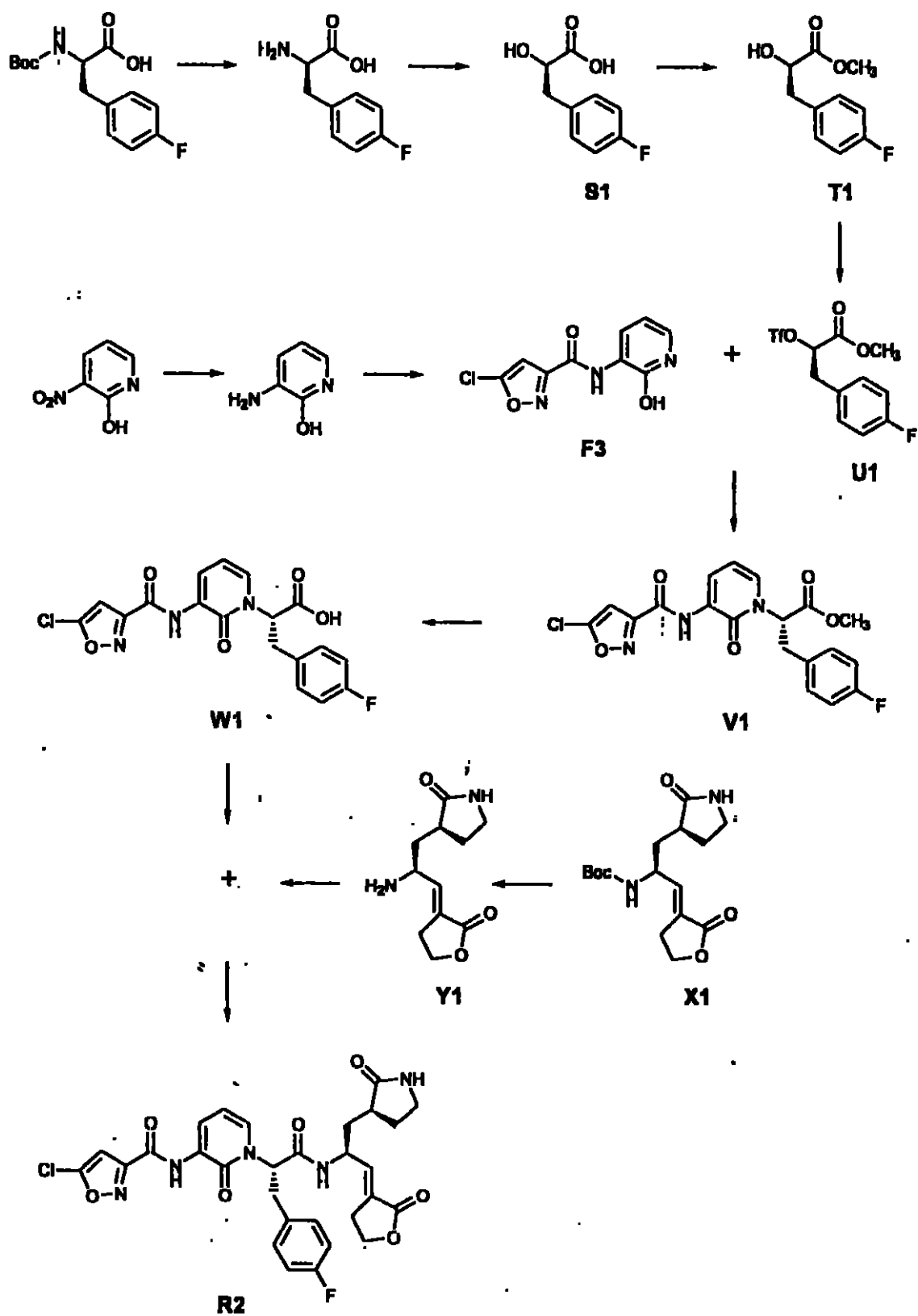


72
Z

El Método Específico 2 describe la preparación del compuesto específico R1 (compuesto 20). Así, el alcohol K1 (preparado como se describe en Dragovich, y colegas, *J. Med Chem.* 1999, 42, 1213) se protegió para dar el intermedio L1. El grupo protector Boc presente en L1 se retiró mediante condiciones ácidas y la sal de amina resultante (no mostrada) se acopló con ácido (2*R*)-3-(4'-fluorofenil)-2-hidroxi-*propiónico* (S1, preparado como se describe en el Método Específico 3 descrito más adelante) para proporcionar el intermedio M1. Esta última entidad se transformó posteriormente en el correspondiente metanosulfonato (mesilato) (N1) y se acopló con la sal de sodio de 2-hidroxipiridina F2 para proveer el intermedio O1. La 2-hidroxipiridina F2 se preparó a partir de 2-hidroxi-3-nitropiridina disponible en el comercio por reducción y derivación posterior de la amina resultante con cloruro 5-metilisoxazol-3-carbonilo. Se retiró el grupo protector sililo presente en O1 y el alcohol así obtenido (P1) se oxidó en el aldehído correspondiente (no mostrado) y se sometió a una reacción de formación de olefina para dar el intermedio Q1. La mitad DMB contenida en Q1 se desprotegió entonces para concluir la preparación del compuesto específico R1 (compuesto 20).

73

Método Específico 3

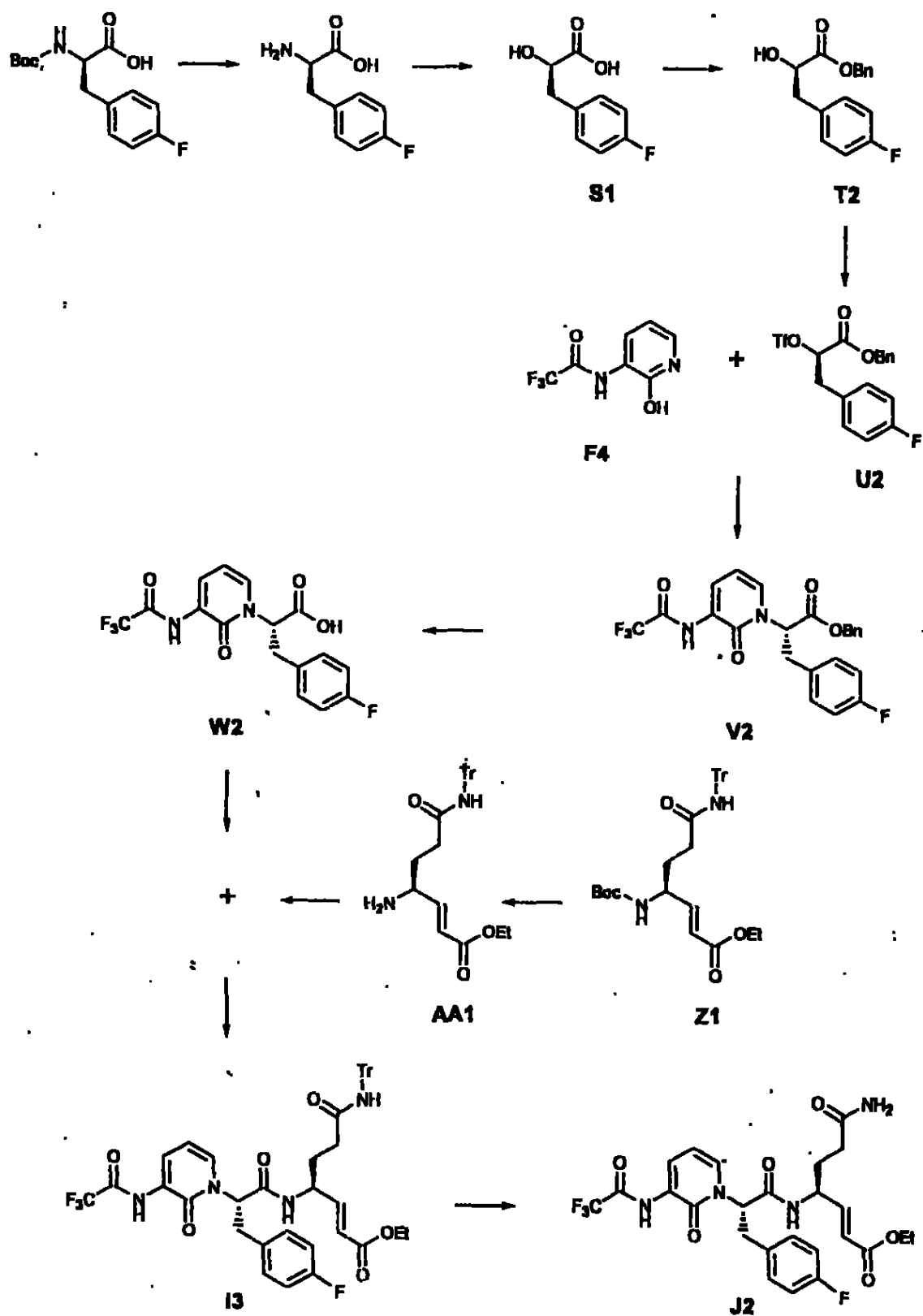


74
X
A

El Método Específico 3 describe la preparación del compuesto específico R2 (compuesto 23). Así, el Boc-D-(4-F)Phe-OH se desprotegió bajo condiciones ácidas y la sal de amina resultante (no mostrada) se sometió a un protocolo de diazotización/desplazamiento para proveer el ácido (2*R*)-3-(4'-fluorofenil)-2-hidroxipropiónico (S1). Este material se transformó posteriormente en el correspondiente trifluorometano sulfonato (triflato) (U1) vía el éster metílico T1 y se acopló con la sal de sodio de 2-hidroxipiridina F3 para proveer el intermedio V1. La 2-hidroxipiridina F3 se preparó a partir de 2-hidroxi-3-nitropiridina disponible en el comercio por reducción y derivación posterior de la amina resultante con cloruro 5-cloroisoxazol-3-carbonilo (preparado como se describe en la Sección Experimental de esta obra). El éster metílico presente en V1 se hidrolizó a continuación bajo condiciones básicas y el grupo carboxílico resultante (W1) se acopló con la amina Y1 (o sal de la misma) para concluir la preparación del compuesto específico R2 (compuesto 23). La amina Y1 (o sal de la misma) se preparó mediante desprotección del intermedio X1 (preparado en forma análoga a la descrita en Baldwin y colegas, *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1441).

75
7

Método Específico 4

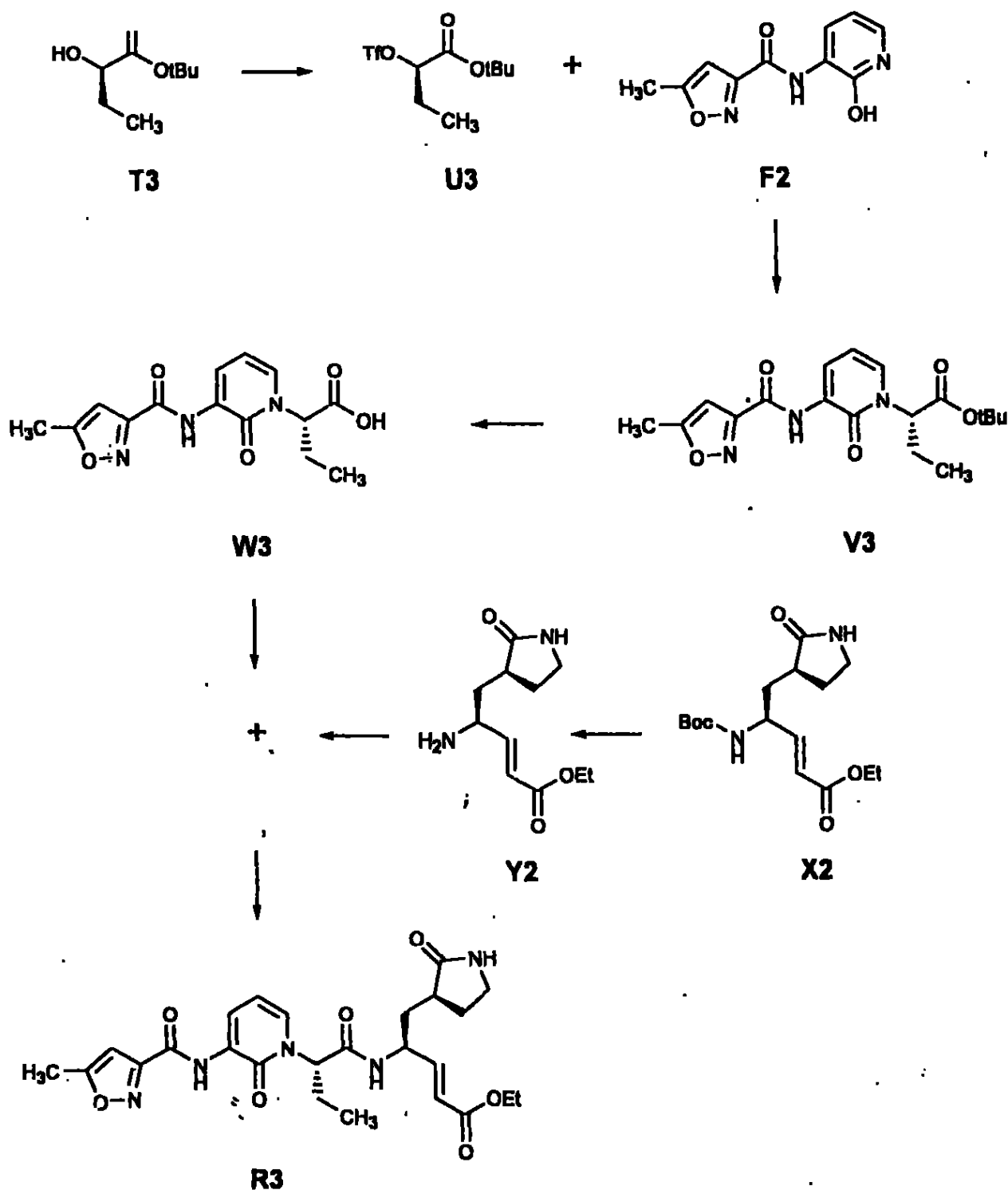


76
X

El Método Específico 4 describe la preparación del compuesto específico J2 (compuesto 24). Así, el ácido (2*R*)-3-(4'-fluorofenil)-2-hidroxipropiónico S1, preparado como se describió anteriormente en el Método Específico 3) se transformó en el correspondiente trifluorometano sulfonato (triflato) (U2) vía el éster metílico T2 y se acopló con la sal de sodio de 2-hidroxipiridina F4 para proveer el intermedio V2. La 2-hidroxipiridina F4 se preparó a partir de 2-hidroxi-3-nitropiridina disponible en el comercio por reducción y derivación posterior de la amina resultante con anhídrido trifluoroacético. El éster bencílico presente en V2 se retiró a continuación mediante hidrogenación y el ácido carboxílico resultante (W2) se acopló con la amina AA1 (o sal de la misma) para dar el intermedio I3. El grupo protector tritilo presente en I3 se retiró entonces bajo condiciones ácidas para concluir la preparación del compuesto específico J2 (compuesto 24). La amina AA1 (o sal de la misma) se preparó mediante desprotección del intermedio Z1 (preparado en forma análoga a la descrita en Dragovich y colegas, *J. Org. Chem.* 1998, 41, 2086).

Método Específico 5

77

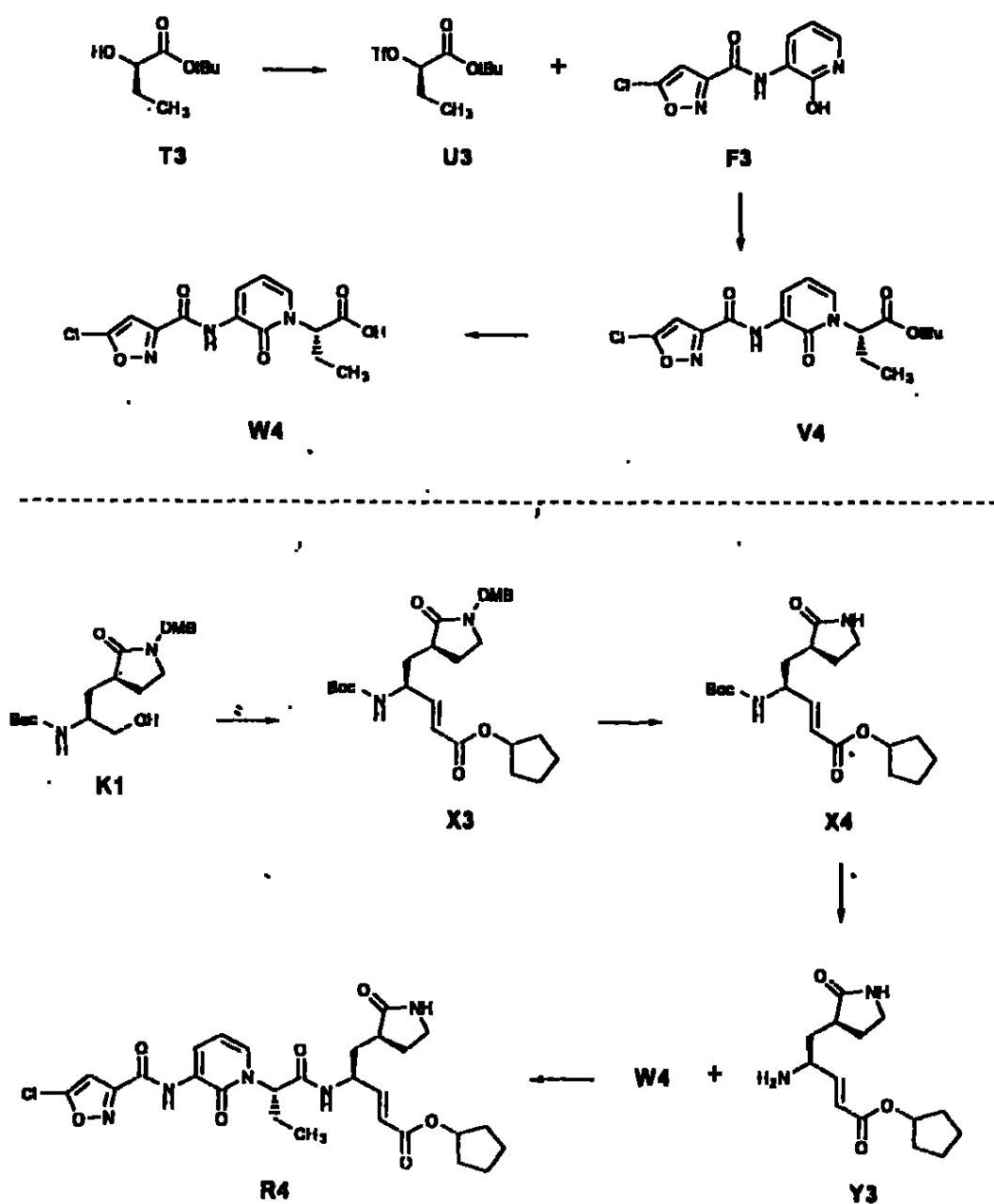


El Método Específico 5 describe la preparación del compuesto específico R2 (compuesto 26). Así, el *tert*-butil (R)-2-hidroxibutirato (T3) se transformó en el correspondiente trifluorometano sulfonato (triflato) (U3) y se acopló con la sal de sodio de 2-hidroxipiridina F2 (preparado como se describe en el Método Específico 2 ya indicado) para proveer el intermedio V3. El éster *tert*-butilico presente en V3 se hidrolizó a continuación bajo

78

condiciones ácidas y el ácido carboxílico resultante (W3) se acopló con la amina Y2 (o sal de la misma) para concluir la preparación del compuesto específico R3 (compuesto 26). La amina Y2 (o sal de la misma) se preparó mediante desprotección del intermedio X2, preparado de acuerdo con el método descrito en la solicitud co-pendiente, Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 60/150,358, presentada el 24 de agosto de 1999, cuya revelación se incorpora aquí por referencia.

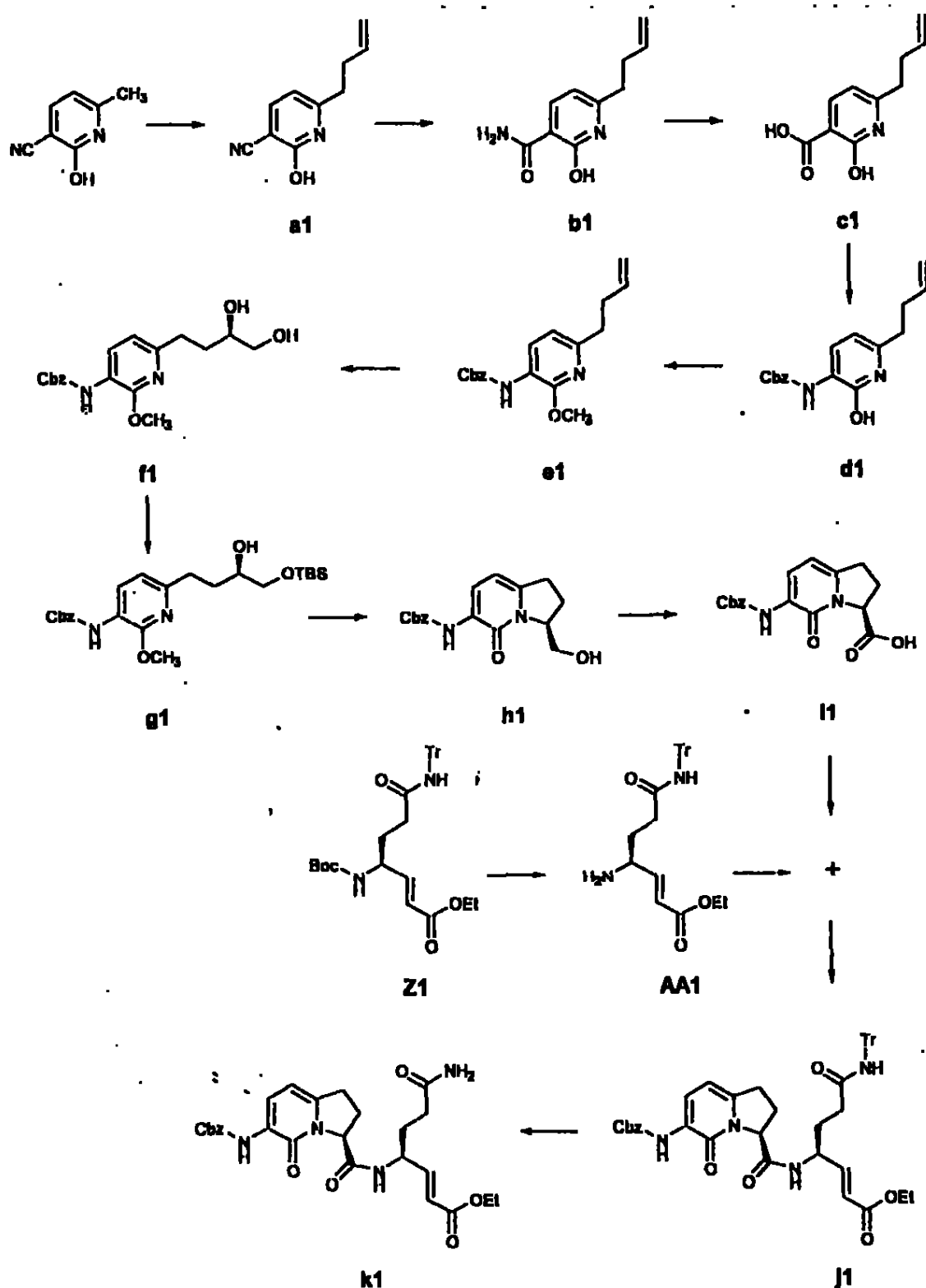
Método Específico 6



79
J

El Método Específico 6 describe la preparación del compuesto específico R4 (compuesto 29). Así, el trifluorometano sulfonato (triflato) U3 (preparado como se describe en el Método Específico 5 ya indicado) se acopló con la sal de sodio de 2-hidroxipiridina F3 (preparada como se describe en el Método Específico 3 ya indicado) para proveer el intermedio V4. El éster *tert*-butílico presente en V4 se hidrolizó a continuación bajo condiciones ácidas y el ácido carboxílico resultante (W4) se acopló con la amina Y3 (o sal de la misma) para concluir la preparación del compuesto específico R4 (compuesto 29). La amina Y3 (o sal de la misma) se sintetizó a partir del alcohol K1 (preparado como se describe en Dragovich y colegas, *J. Org. Chem.* 1999, 42, 1213) mediante el siguiente método. El alcohol K1 se oxidó en el aldehído correspondiente (no mostrado) y se sometió a una reacción de formación de olefina para dar el intermedio X3: La mitad DMB contenida en X3 se desprotegió seguidamente para proporcionar el intermedio X4 y esta entidad se desprotegió bajo condiciones ácidas para proveer la amina Y3 (o sales de la misma).

Método Específico 7



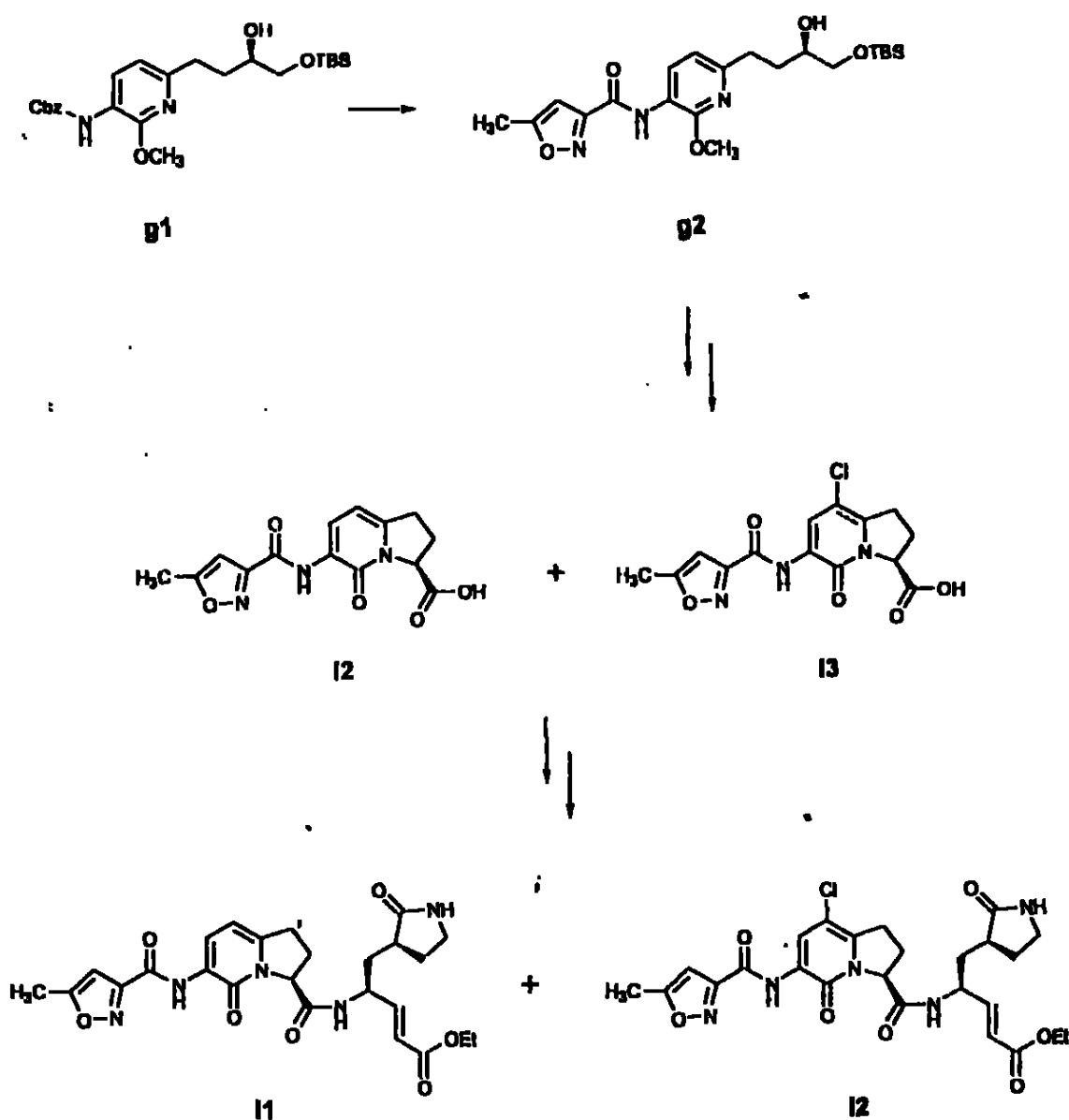
El Método Específico 7 describe la preparación del compuesto específico **k1** (compuesto 36). Así, el dianión del 2-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo se convirtió en el intermedio **a1** por métodos descritos en la literatura (DeJohn, D.; Domagala, J. M.; Kaltenbronn, J. S.; Krolls, U. *J. Heterocyclic Chem.* 1983, 20, 1295). La funcionalidad nitrilo presente en

81
7

este intermedio se convirtió entonces en el ácido carboxílico correspondiente c1 vía la amida primaria b1. El intermedio c1 se sometió a un rearrreglo Curtius y el isocianato resultante se atrapó con alcohol bencílico para proveer el carbamato d1. La mitad hidroxilo contenida en d1 se metiló selectivamente y el éster metílico resultante (e1) se sometió a una reacción de dihidroxilación asimétrica para dar el diol f1. Esta reacción de dihidroxilación asimétrica puede realizarse utilizando una variedad de aditivos quirales comerciales y no comerciales. La mitad hidroxilo primaria contenida en f1 se protegió selectivamente como el correspondiente éter *tert*-butildimetilsililo (g1). Este intermedio se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico en la presencia de 2,6-lutidina a baja temperatura seguido por exposición a fluoruro de tetrabutilamonio para realizar (i) la ciclización intramolecular y (ii) la desprotección del éter silílico y proporcionar el alcohol h1. El alcohol h1 se oxidó en el aldehído correspondiente (no mostrado), y este intermedio se oxidó posteriormente en el ácido carboxílico il correspondiente. El ácido il se acopló con la amina AA1 (o sal de la misma) para dar el intermedio j1. El grupo protector tritilo presente en j1 se retiró seguidamente bajo condiciones ácidas para concluir la preparación del compuesto específico k1 (compuesto 36). La amina AA1 (o sal de la misma) se preparó mediante desprotección del intermedio Z1 (preparado como se describe en Dragovich, y colegas, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 2806).

82
72

Método Específico 8

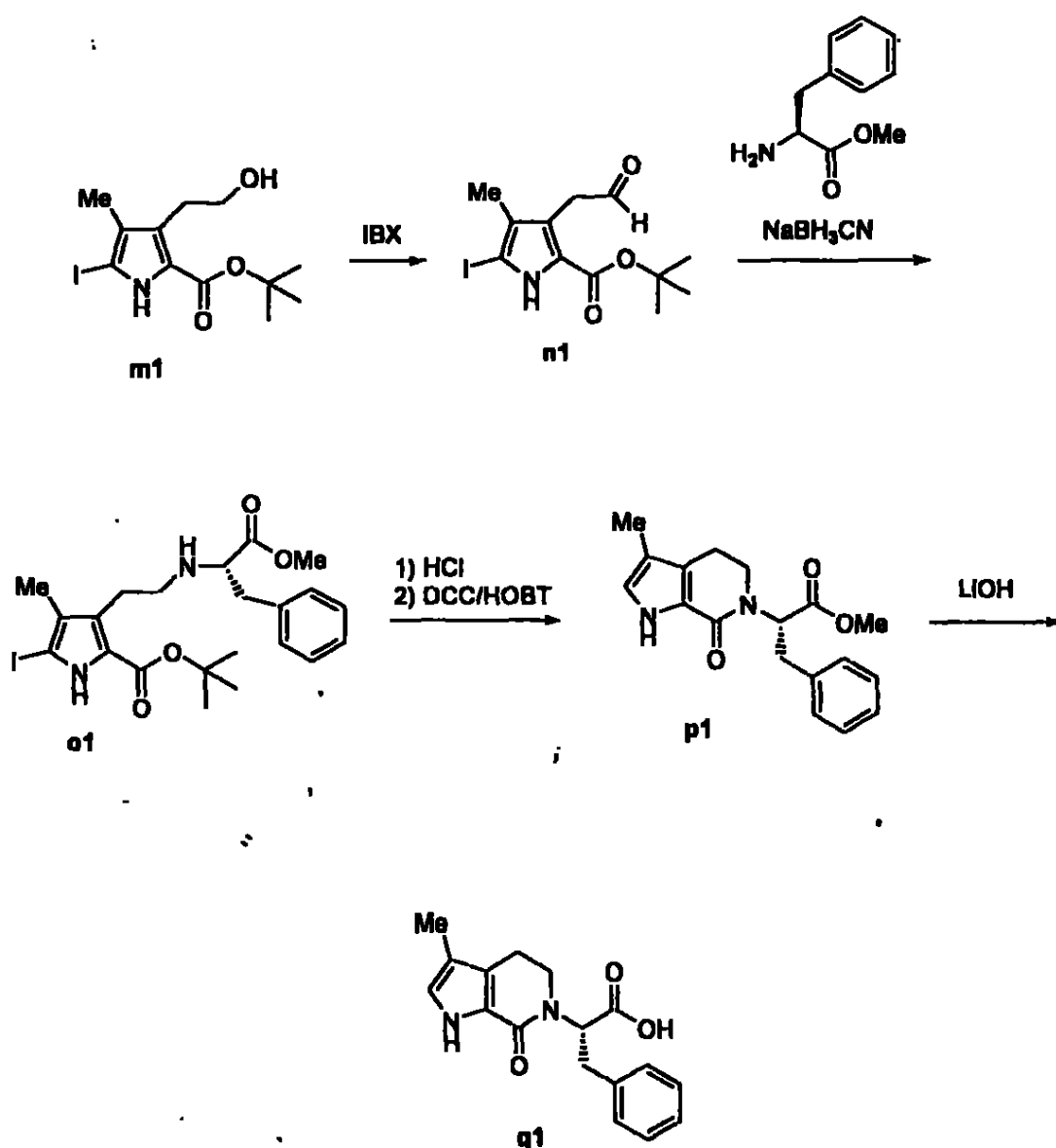


El Método Específico 8 describe la preparación de compuestos específicos 11 y 12 (compuestos 37 y 39). Así, se retiró la mitad Cbz presente en un intermedio **g1** (preparada como se describe en el Método Específico 7 ya indicado) y la amina resultante (no mostrada) se derivó con cloruro 5-metilisoxazol-3-carbonilo disponible en el comercio para proveer el intermedio **g2**. Este intermedio se convirtió en el compuesto específico 11 (compuesto 37) por un proceso análogo al descrito en el Método Específico 7 para la conversión del intermedio **g1** en el intermedio **j1** empleando la amina **Y2** (Método Específico 5), según conviniera. Durante

83
~~82~~

este proceso, una pequeña cantidad de intermedio i3 se generó también en forma casual. Este intermedio se transformó en el compuesto específico l2 (compuesto 39) mediante un proceso análogo al descrito en el Método Específico 7 para la conversión del intermedio g1 en el intermedio j1 empleando la amina Y2 (Método Específico 5), según conviniera.

Método Específico 9



El Método Específico 9 describe la síntesis de un pirrol bicclico. Alcohol m1 se oxidó con ácido 2-yodoxibenzoico para dar aldehído n1, a continuación se aminó reductivamente con éster metílico de fenilalanina y

84

cianoborohidruro de sodio para proporcionar amina o1. El grupo protector t-butilico se retiró selectivamente, y el aminoácido resultante se ciclizó con DCC-HOBT para dar p1. El éster metílico se disoció con hidróxido de litio para dar ácido q1. Se desprotegió éster etílico X2 de ácido 4S-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2(trans)-enoico con HCl, luego se acopló con ácido q1, empleando HATU, para concluir la preparación del compuesto 43.

EJEMPLOS

Ejemplos de los procesos usados para preparar algunos de los compuestos de las Fórmulas I y II se exponen a continuación. Las estructuras de los compuestos de los siguientes ejemplos se confirmaron por uno o más de los siguientes: espectroscopia de resonancia magnética de protones, espectroscopia infrarroja, microanálisis elemental y punto de fusión. Los espectros de resonancia magnética de protones (^1H NMR) se determinaron empleando un Varian UNITYplus 300 o un espectrómetro General Electric QE-300 que opera con un potencia de campo de 300 megahertzios (MHz). Las desviaciones químicas se reportan en partes por millón (ppm, δ) campo abajo de un estándar interno de tetrametilsilano. Alternativamente, los espectros ^1H NMR se referenciaron a señales de solvente prático residual en la siguiente forma: $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm; DMSO = 2.49 ppm, $\text{C}_6\text{HD}_5 = 7.15$ ppm. Las multiplicidades pico se designan como sigue: s, único; d, doblete de dobletes; t, triplete; q, cuartete; br, resonancia amplia; m, múltiple. Las constantes de acoplamiento se dan en Hertz. Los espectros de absorción infrarroja (IR) se obtuvieron utilizando un espectrómetro Perkin-Elmer 1600 serie FTIR. Se realizaron microanálisis elementales efectuados por Atlantic Microlab Inc., Norcross, GA y arrojaron resultados para los elementos establecidos en $\pm 0.4\%$ de los valores teóricos. Se llevó a acabo una cromatografía de columna de destello empleando gel de sílice 60 (Arte Merck 9385). Se realizó una cromatografía analítica de capa delgada (TLC) utilizando hojas cubiertas previamente de gel de sílice 60F₂₅₄ (Arte Merck 5719). Los puntos de

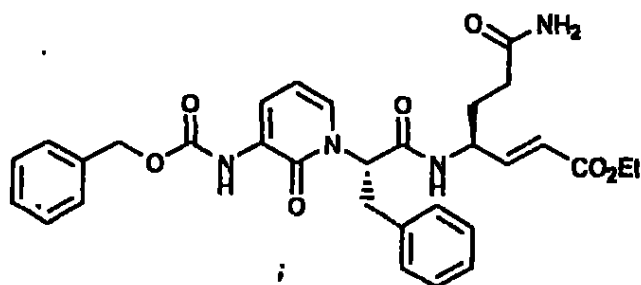
85
26

fusión se determinaron en un aparato Mel-Temp y están sin corregir. Todas las reacciones se llevaron a cabo en matraces septo-sellados bajo leve presión positiva de argón a menos que se indique lo contrario. Todos los reactivos comerciales se emplearon como se recibieron de sus respectivos proveedores con las siguientes excepciones. El tetrahidrofurano (THF) se destiló cetilo de sodio-benzofenona antes del empleo. El diclorometano (CH_2Cl_2) se destiló de hidruro de calcio antes del empleo. Et_2O se refiere a éter dietílico. DMF se refiere a *N,N*-dimetilformamida. DMSO se refiere a dimetilsulfóxido. MTBE se refiere a éter *tert*-butil metílico. Otras abreviaturas incluyen: CH_3OH (methanol), EtOH (etanol), EtOAc (acetato de etilo), DME (éter dimetílico de etilen glicol), Ac (acetilo), Me (metilo), Ph (fenilo), Tr (trifenilmetilo), Cbz (benciloxycarbonilo), Boc (*tert*-butoxicarbonilo), TFA (ácido trifluoroacético), DIEA (*N,N*-diisopropiletilamina), TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina), AcOH (ácido acético), Ac_2O (anhídrido acético), NMM (4-metilmorfolina), HOBt (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol), HATU [*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato], EDC [1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto], DCC (diciclohexil-carbodiimida), DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicano-1,4-benzoquinona), DMAP (4-dimetilaminopiridina), Gln (glutamina), Leu (leucina), Phe (fenilalanina), Phe(4-F) (4-fluorofenilalanina), Val (valina), amino-Ala (ácido 2,3-diaminopropiónico) y (*S*)-Pirrol-Ala [ácido (2*S*,3'*S*)-2-amino-3-(2'-òxopirrolidin-3'-il)-propiónico]. Adicionalmente, "L" representa la configuración de amino ácidos de ocurrencia natural.

EJEMPLO 1

Preparación del Compuesto 1: éster etílico de ácido *trans*-(2'*S*,4*S*)-4-[2'-(3''-benziloxycarbonilamino-2''-oxo-2''*H*-piridin-1''-il)-3'-fenilpropionilamino]-6-carbamoylhex-2-enoico

86



Preparación del Intermedio éster bencílico de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)carbámico

Una suspensión de 10% paladio sobre carbono (0.20 g) y 2-hidroxi-3-nitropiridina (3.00 g, 21.4 mmol, 1 equiv) en EtOH (100 mL) se sometió a una atmosfera de hidrógeno durante 4 horas. Luego de purgar el recipiente de reacción con argón, la mezcla se filtró y el filtrado se vaporó para dar la 2-hidroxi-3-aminopiridina que se utilizó sin purificación adicional. Este material crudo se agitó en THF (70 mL) a 23°C. Se añadieron cloroformato de bencilo (3.37 mL, 23.6 mmol, 1.1 equiv) y Na₂CO₃ (5.00 g, 47.2 mmol, 2.2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 horas, luego se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado y salmuera (50 mL cada una). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía de columna de destello (elusión de gradiente, 3→5% CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar el intermedio del título (3.69 g, 71%) como un sólido blanco: ¹HNMR (CDCl₃) δ 5.21 (s, 2H), 6.33 (t, 1H, *J* = 6.8), 7.00 (dd, 1H, *J* = 6.8, 1.6), 7.31-7.43 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 8.12-8.17 (m, 1H), 12.97 (s, 1H).

Preparación del Intermedio éster etílico de ácido 5-(3-benziloxicarbonilamino-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-6-fenil-4[2-[(tritylcarbamoyl)etil]hex-2-enoico

Éster bencílico de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)carbámico se convirtió en el intermedio del título vía condensación con E1 (ver Ejemplo 5) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para la conversión de F1 en

87
J

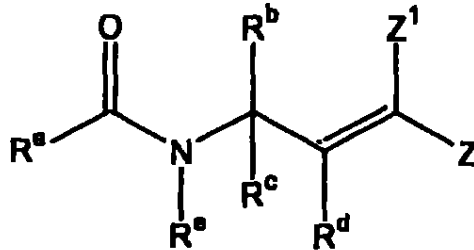
intermdio I1: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28(t, 3H, $J=7.2$), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.06-2.23 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H, $J=13.6, 7.8$), 3.46 (dd, 1H, $J=13.6, 8.2$), 4.17 (q, 2H, $J=7.2$), 4.43-4.54 (m, 1H), 5.14 (d, 1H, $J=12.1$), 5.18 (d, 1H, $J=12.1$), 5.49-5.57 (m, 1H), 5.62 (dd, 1H, $J=15.7, 1.7$), 6.14 (t, 1H, $J=7.3$), 6.59-6.75 (m, 3H), 7.08-7.41 (m, 26H), 7.73 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H).

Preparación del Compuesto 1

El intermedio precedente se convirtió en compuesto 1 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para la conversión de I2 en producto J1: IR (cm^{-1}) 3298, 1713, 1655, 1590, 1508, 1196; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H, $J=7.1$), 1.65-1.96 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H, $J=13.7, 7.6$), 3.49 (dd, 1H, $J=13.8, 8.3$), 4.18 (q, 2H, $J=7.1$), 4.42-4.53 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.62-5.81 (m, 4H), 6.28 (t, 1H, $J=7.2$), 6.66 (dd, 1H, $J=15.6, 5.4$), 7.12-7.40 (m, 12H), 7.81 (s, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H); $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

REIVINDICAMOS:

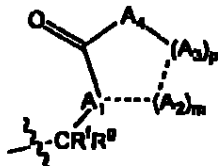
1. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R^a es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilalquilo

R^b es un sustituyente que tiene la fórmula:



en donde:

R^f y R^g son independientemente H o alquilo inferior;

m es 0 ó 1;

p es un entero de desde 0 a 5;

A_1 es CH ó N;

A_2 es $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$, u O; en donde cada R^h , R^i y R^j es independientemente H o alquilo inferior;

cada A_3 presente es independientemente $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$, u O; en donde cada R^h , R^i y R^j es independientemente H o alquilo inferior;

cuando p es 1, 2, 3, 4, ó 5, A_4 es $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$, u O; y cuando p es 0, A_4 es $N(R^k)(R^i)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ y $O(R^i)$, en donde cada R^h , R^i y R^j es independientemente H ó alquilo inferior, cada R^k es H, alquilo, arilo, o acilo, y cada R^l es H, alquilo, ó arilo;

89

R^d es H, un grupo halógeno, grupo hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxí o alquiltio:

Z y Z¹ son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, -C(O)Rⁿ, -CO₂Rⁿ, -CN, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)NRⁿOR^o, -C(S)Rⁿ, -C(S)ORⁿ, -C(S)NRⁿR^o, -NO₂, -SOR^o, -SO₂Rⁿ, -SO₂NRⁿR^o, -SO₂(NRⁿ)(OR^o), -SONRⁿ, -SO₃Rⁿ, -PO(ORⁿ)₂, -PO(ORⁿ)(OR^o), -PO(NRⁿR^o)(OR^p), -PO(NRⁿR^o)(NR^pR^q), -C(O)NRⁿNR^oR^p, -C(S)NRⁿNR^oR^p, en donde Rⁿ, R^o, R^p y R^q son independientemente H, grupo alquilo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquilo, grupo arilo, grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de Rⁿ, R^o, R^p y R^q, tomados en conjunto con los átomos a los que se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido.

o Z y Z¹, en conjunto con los átomos a los que se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

o una prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito
farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable del
mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z y Z¹ son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, -C(O)Rⁿ, -CO₂Rⁿ, -CN, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)NRⁿOR^o, -

90

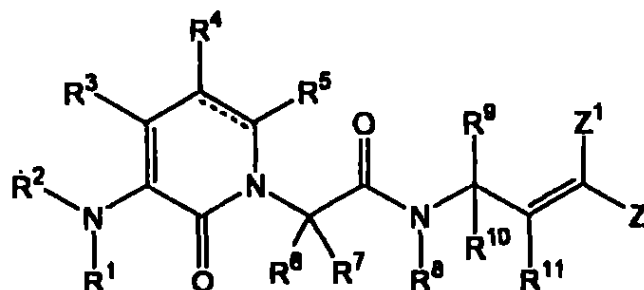

$C(S)R^a$, $-C(S)NR^aR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^o$, $-SO_2(NR^a)(OR^o)$, $-SONR^a$, $-SO_2R^a$, $-PO(OR^a)_2$, $-PO(OR^a)(OR^o)$, $-PO(NR^aR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^aR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^aNR^oR^p$, $-C(S)NR^aNR^oR^p$, en donde R^a , R^o , R^p y R^q son independientemente H, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de R^a , R^o , R^p y R^q , tomados en conjunto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido,

o Z y Z^1 , en conjunto con el átomo al cual se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

3. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R^a es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

4. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde la mitad alquilo del grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es una mitad alquilo saturado sustituido o no sustituido.

5. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R^1 es H, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido o un grupo protector nitrógeno apropiado;

91
27

R^2 es un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, o un grupo alquiloxicarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo en los grupos anteriores pueden ser sustituidas o no sustituidas, o un grupo protector nitrógeno apropiado;

R^3 es H o un sustituyente apropiado; o

R^1 junto con R^2 forman un grupo protector nitrógeno apropiado; o

R^2 junto con R^3 forman un anillo heterocicloalquilo o anillo heteroarilo, que puede ser opcionalmente sustituido;

R^4 es H o un sustituyente apropiado;

La línea punteada representa un enlace opcional;

R^5 es H o un sustituyente apropiado;

R^6 es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido; o

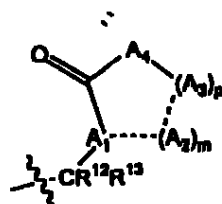
R^5 junto con R^6 forman un anillo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido;

R^7 y R^{10} son independientemente H, halógeno o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R^8 es H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R^{11} es H, halógeno, hidroxilo, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi o grupo alquiltio;

R^9 es un sustituyente que tiene la fórmula:



en donde:

R^{12} y R^{13} son independientemente H o alquilo inferior;

m es 0 ó 1;

p es un entero de desde 0 a 5;

A_1 es CH o N;

93

A_2 es $C(R^{14})(R^{15})$, $N(R^{16})$, S, $S(O)$, $S(O)_2$, u O; donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H o alquilo inferior;

cada A_3 presente es independientemente $C(R^{14})(R^{15})$, $N(R^{16})$, S, $S(O)$, $S(O)_2$, u O; en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H o alquilo inferior;

cuando p es 1, 2, 3, 4, ó 5, A_4 es $N(R^{17})$, $C(R^{14})(R^{15})$, u O; y cuando p es 0, A_4 es $N(R^{17})(R^{18})$, $C(R^{14})(R^{15})(R^{16})$ y $O(R^{18})$, en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H o alquilo inferior, cada R^{17} es H, alquilo, arilo, o acilo y cada R^{18} es H, alquilo o arilo;

con la condición que no ocurran consecutivamente más de dos heteroátomos en el anillo ya ilustrado formado por A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 , y $C=O$, en donde cada línea punteada en el anillo representa un enlace simple cuando A_2 está presente y un átomo de hidrógeno cuando A_2 está ausente; y

Z y Z^1 son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-CN$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}OR^{20}$, $-C(S)R^{19}$, $-C(S)OR^{19}$, $-C(S)NR^{19}R^{20}$, $-NO_2$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-SO_2(NR^{19})(OR^{20})$, $-SONR^{19}$, $-SO_3R^{19}$, $-PO(OR^{19})_2$, $-PO(OR^{19})(OR^{20})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(OR^{21})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(NR^{21}R^{22})$, $-C(O)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, $-C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, en donde R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientemente H, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , tomados en conjunto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido,

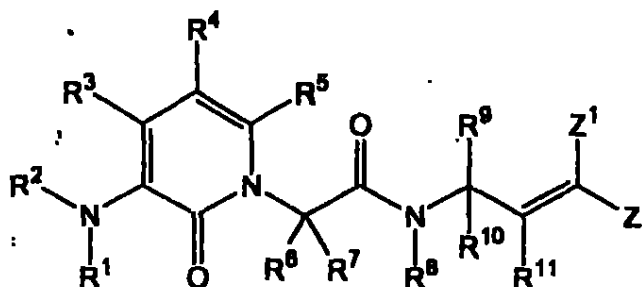
o Z y R^{11} , junto con los átomos a los que se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo,

o Z y Z^1 , junto con los átomos a los que se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde Z y Z^1 son como ya se definieron, salvo para las mitades que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo;

93

o una prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R^1 es H, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido o un grupo protector nitrógeno apropiado;

R^2 es un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, o un grupo alquilocarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo en los grupos anteriores pueden ser sustituidas o no sustituidas, o un grupo protector nitrógeno apropiado;

R^3 es H o un sustituyente apropiado; o

R^1 junto con R^2 forman un grupo protector nitrógeno apropiado; o

R^2 junto con R^3 forman un anillo heterocicloalquilo o anillo heteroarilo, que pueden ser opcionalmente sustituidos;

R^4 es H o un sustituyente apropiado;

R^5 es H o un sustituyente apropiado;

R^6 es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido; o

R^5 junto con R^6 forman un grupo heterocicloalquilo, que puede sustituirse opcionalmente;

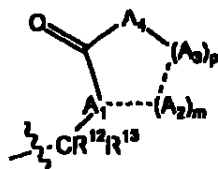
R^7 y R^{10} son independientemente H, halógeno o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R^8 es H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

94

R^{11} es H, halógeno, hidroxilo o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi o grupo alquiltio;

R^9 es un sustituyente que tiene la fórmula:



en donde:

R^{12} y R^{13} son independientemente H o alquilo inferior;

m es 0 ó 1;

p es un entero de desde 0 a 5;

A_1 es CH o N;

A_2 es $C(R^{14})(R^{15})$, $N(R^{16})$, S, $S(O)$, $S(O)_2$, u O; en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H o alquilo inferior;

cada A_3 presente es independientemente $C(R^{14})(R^{15})$, $N(R^{16})$, S, $S(O)$, $S(O)_2$, u O; en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H o alquilo inferior;

cuando p es 1, 2, 3, 4, ó 5, A_4 es $N(R^{17})$, $C(R^{14})(R^{15})$, u O; y cuando p es 0, A_4 es $N(R^{17})(R^{18})$, $C(R^{14})(R^{15})(R^{16})$ y $O(R^{18})$, en donde cada R^{14} , R^{15} y R^{16} es independientemente H o alquilo inferior, cada R^{17} es H, alquilo, arilo, o acilo y cada R^{18} es H, alquilo, o arilo;

con la condición que no ocurran consecutivamente más de dos heteroátomos en el anillo ya ilustrado formado por A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 , y $C=O$, en donde cada línea punteada en el anillo representa un enlace simple cuando A_2 está presente y un átomo de hidrógeno cuando A_2 está ausente; y

Z y Z^1 son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-CN$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}OR^{20}$, $-C(S)R^{19}$, $-C(S)OR^{19}$, $-C(S)NR^{19}R^{20}$, $-NO_2$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-SO_2(NR^{19})(OR^{20})$, $-SONR^{19}$, $-SO_3R^{19}$, $-PO(OR^{19})_2$, $-PO(OR^{19})(OR^{20})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(OR^{21})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(NR^{21}R^{22})$, $-C(O)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, $-C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, en donde R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son

independientemente H, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , tomados en conjunto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido,

o Z y R^{11} , junto con los átomos a los que se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo,

o Z y Z^1 , junto con los átomos a los que se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde Z y Z^1 son como ya se definieron, salvo para las mitades que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o una prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 ó 6, en donde Z y Z^1 son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-CN$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}OR^{20}$, $-C(S)R^{19}$, $-C(S)NR^{19}R^{20}$, $-NO_2$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-SO_2(NR^{19})(OR^{20})$, $-SONR^{19}$, $-SO_3R^{19}$, $-PO(OR^{19})_2$, $-PO(OR^{19})(OR^{20})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(OR^{21})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(NR^{21}R^{22})$, $-C(O)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, $-C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, en donde R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientemente H, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , tomados en conjunto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede sustituirse opcionalmente,

o Z y Z^1 , junto con el átomo al cual se enlazan, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 ó 6, en donde Z y Z^1 son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o

sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-CN$, $-C(O)NR^{19}R^{20}$, $-C(O)NR^{19}OR^{20}$, $-C(S)R^{19}$, $-C(S)NR^{19}R^{20}$, $-NO_2$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-SO_2(NR^{19})(OR^{20})$, $-SONR^{19}$, $-SO_3R^{19}$, $-PO(OR^{19})_2$, $-PO(OR^{19})(OR^{20})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(OR^{21})$, $-PO(NR^{19}R^{20})(NR^{21}R^{22})$, $-C(O)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, $-C(S)NR^{19}NR^{20}R^{21}$, en donde R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientemente H, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo, o en donde dos cualesquiera de R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , tomados en conjunto con los átomos a los cuales se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede sustituirse opcionalmente.

9. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 1, 5, 6, 7 u 8, en donde dicho compuesto, prodroga, sal, metabolito, o solvato es un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros o una mezcla racémica de estereoisómeros.

10. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho compuesto, prodroga, sal, metabolito, o solvato es en forma sustancial diastoméricamente puro.

11. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8 en donde R^1 , R^7 , R^8 y R^{10} son cada uno H.

12. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, en donde Z y Z^1 son independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, $-CO_2R^{19}$, o

97
48

tomados en conjunto con el átomo al que se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede ser opcionalmente sustituido.

13. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, en donde Z y Z¹ no son ambos H.

14. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, en donde por lo menos uno de Z y Z¹ se selecciona de -CO₂H, -CO₂-alquilo, -CO₂-cicloalquilo, -CO₂-alquilarilo, -CO₂-alquilheteroarilo, o tomados en conjunto con el átomo al que se enlazan, forman un grupo heterocicloalquilo, que puede contener opcionalmente por lo menos un O, N, S o P y puede ser sustituido por uno o más ceto o tioceto.

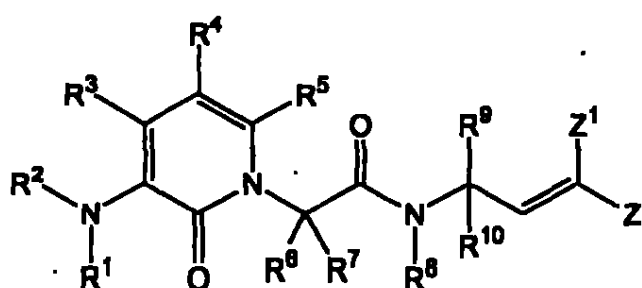
15. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, en donde cuando R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H o un sustituyente apropiado, dicho sustituyente apropiado se selecciona independientemente de alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, heteroariloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilcarboniloxi, cicloalquiloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroarilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, carboxilo, carbamoilo, formilo, ceto, tioceto, sulfo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heteroarilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo,

dialquilaminocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo,
 cicloalquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo,
 heterocicloalquilaminotiocarbonilo, heteroarilaminotiocarbonilo,
 dialquilaminotiocarbonilo, alquisulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfenilo,
 arilsulfenilo, alquilcarbonilamino, ciclalalquilcarbonilamino,
 arilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino,
 alquiltiocarbonilamino, cicloalquiltiocarbonilamino, ariltiocarbonilamino,
 heterocicloalquiltiocarbonilamino, heteroariltiocarbonilamino,
 alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino,
 mercapto, alquitio, ariltio y heteroariltio, en donde cualquiera de las mitades
 alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo presentes en los
 sustituyentes ya mencionados son opcionalmente sustituidas.

16. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, en donde R^3 , R^4 y R^5 pueden seleccionarse independientemente de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, amino, ciano, halógeno, haloalquilo (trifluorometilo), hidroxilo, ceto, alcoxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroarilo, carboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, carboxilo, alquilamino, arilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo, en donde las mitades alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de cualquiera de los sustituyentes ya indicados puede ser opcionalmente sustituida por uno o más de los grupos haloalquilo, nitro, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, haloalcoxilo, mercapto, ceto o alquilo no sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquilamino, dialquilamino, alquitio o ariltio.

17. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, que tiene la fórmula:

99
100



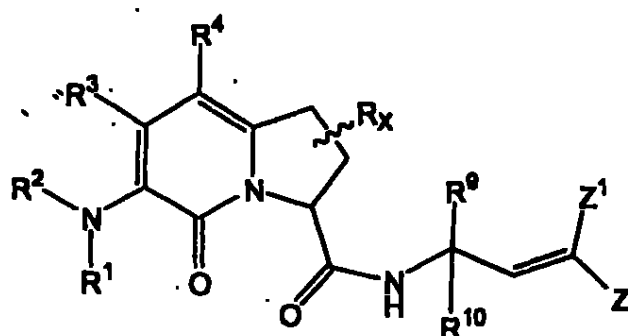
en donde:

R^2 es un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo o un grupo alquiloxicarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo de los grupos ya mencionados es sustituida o no sustituida;

R^6 es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

y $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, Z$ y Z^1 son como se definieron en las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, respectivamente.

18. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, que tiene la fórmula:



en donde:

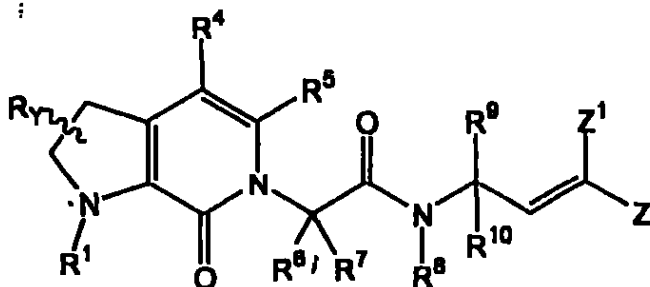
R^2 es un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo o un grupo alquiloxicarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo de los grupos ya indicados es sustituida o no sustituida;

R_x representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

y R^1 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} , Z y Z^1 son como se definieron en las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, respectivamente.

19. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, que tiene la fórmula:



en donde:

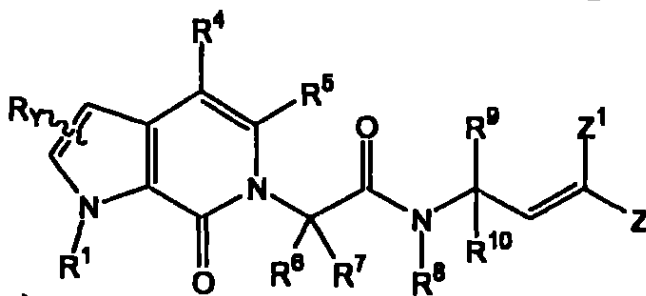
R^7 , R^8 y R^{10} son independientemente H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R^6 es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

R_y representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

y R^1 , R^4 , R^5 , R^9 , Z y Z^1 son como se definieron en las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, respectivamente.

20. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene la fórmula:



en donde:

101
22

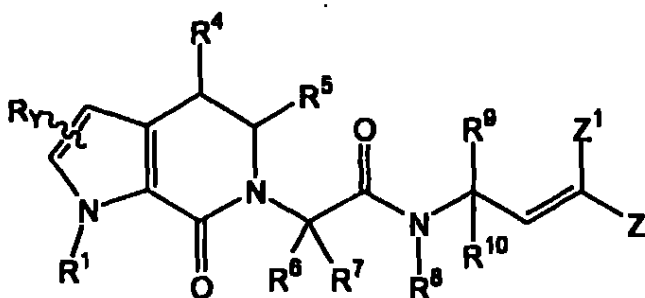
R^7 , R^8 y R^{10} son independientemente H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R_y representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

R^4 y R^5 son independientemente H o un sustituyente apropiado ya descrito; y

R^1 , R^6 , R^9 , Z y Z^1 , y las variables contenidas en ellos, son como se definieron en la reivindicación 5.

21. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, que tiene la fórmula:



en donde:

R^7 , R^8 y R^{10} son independientemente H o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

R_y representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

R^4 y R^5 son independientemente H o un sustituyente apropiado ya descrito; y

R^1 , R^6 , R^9 , Z y Z^1 , y las variables contenidas en ellos, son como se definieron en las reivindicaciones 5, 6, 7, u 8, respectivamente.

22. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, en donde R^2 se selecciona de un grupo alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, grupo alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo o grupo heteroarilcarbonilo.

102
37
10

23. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^2 es un grupo heteroarilcarbonilo, en donde la mitad heteroarilo es un heterociclo de cinco miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N y S.

24. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R^2 es heteroarilcarbonilo, en donde la mitad heteroarilo es un heterociclo de cinco miembros que tiene por lo menos un heteroátomo de nitrógeno y por lo menos un heteroátomo de oxígeno.

25. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^2 es heteroarilcarbonilo, donde la mitad heteroarilo es 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo ó 1,2,5-oxadiazolilo sustituido o no sustituido.

26. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 25, en donde R^2 es heteroarilcarbonilo, donde la mitad heteroarilo se selecciona de 1,2,4-oxadiazolilo no sustituido y monometil-sustituido.

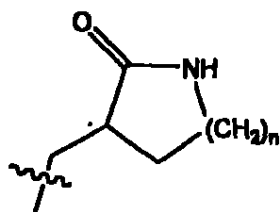
27. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 25, en donde R^2 es heteroarilcarbonilo, donde la mitad heteroarilo se selecciona de 3-isoxazolilo y 5-isoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos metilo y halógenos.

28. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, en donde R^6 es H o un alquilo inferior sustituido o no sustituido, arilalquilo, heteroarilalquilo, grupo cicloalquilalquilo, una mitad hidrocarburo saturado de cadena recta o una mitad hidrocarburo insaturado.

29. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R^6 es H, etilo, 2-propin-1-ilo, metilciclohexilo, bencilo sustituido o no sustituido, en donde la mitad fenilo del bencilo sustituido comprende uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

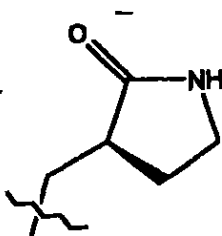
30. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, 7 u 8, en donde m es 0 y p es 0 ó m es 1 y p es 1.

31. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 7 u 8, en donde R^9 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo; $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; y

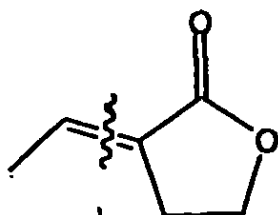


donde n es 1 ó 2.

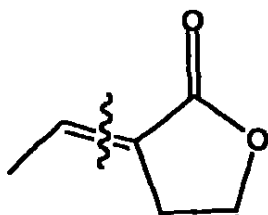
32. Un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^9 es



33. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 1, 5 ó 6, en donde Z^1 es H o alquilo inferior y Z se selecciona de etoxycarbonilo sustituido o no sustituido, t-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, (2,2-dimetilpropil)-oxycarbonilo, benciloxycarbonilo, piridilmetilenoxyoxycarbonilo, ciclobutiloxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, cicloheptiloxycarbonilo, o Z, tomada junto con Z^1 y el átomo al cual se enlazan, forman



34. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 7, en donde Z^1 es H o alquilo inferior y Z se selecciona de etoxycarbonilo sustituido o no sustituido, t-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, (2,2-dimetilpropil)-oxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, o Z, tomada junto con Z^1 y el átomo al cual se enlazan, forman



35. Un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R_x se selecciona de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, heteroariloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilcarboniloxi, cicloalquiloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroariloxicarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, carboxilo, carbamoilo, formilo, ceto, tioceto, sulfo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heteroarilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, cicloalquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, heterocicloalquilaminotiocarbonilo, heteroarilaminotiocarbonilo, dialquilamino tiocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquisulfenilo, arilsulfenilo, alquilcarbonilolamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heteroarilaminotiocarbonilo, alquiltiocarbonilamino, cicloalquiltiocarbonilamino, ariltiocarbonilamino, heterocicloalquiltiocarbonilamnio, heteroariltiocarbonilamino, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, mercapto, alquitio, ariltio y heteroariltio, en donde cualquiera de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo presentes en los

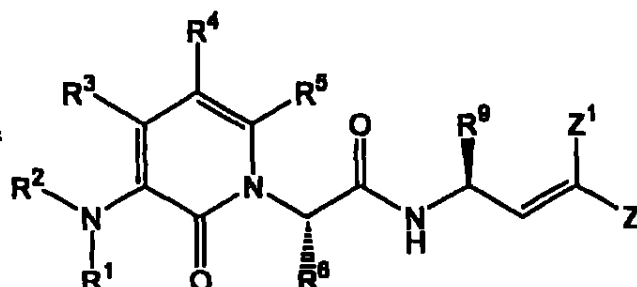
706
F. J.

sustituyentes ya indicados puede sustituirse adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, ceto, y alquilo no sustituido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi ó ariloxi.

36. Un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 19, 20 ó 21, en donde R_y se selecciona de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, heteroariloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilcarboniloxi, cicloalquiloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroariloxicarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, carboxilo, carbamoilo, formilo, ceto, tioceto, sulfo, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heteroarilamino, dialquilamino, alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, cicloalquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, heterocicloalquilaminotiocarbonilo, heteroarilaminotiocarbonilo, dialquilaminotiocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfenilo, arilsulfenilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquiltiocarbonilamino, cicloalquiltiocarbonilamino, ariltiocarbonilamino, heterocicloalquiltiocarbonilamino, heteroariltiocarbonilamino, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, mercapto, alquitio, ariltio y heteroariltio, donde cualquiera de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo presentes en los sustituyentes ya indicados pueden sustituirse adicionalmente con uno o más sustituyentes

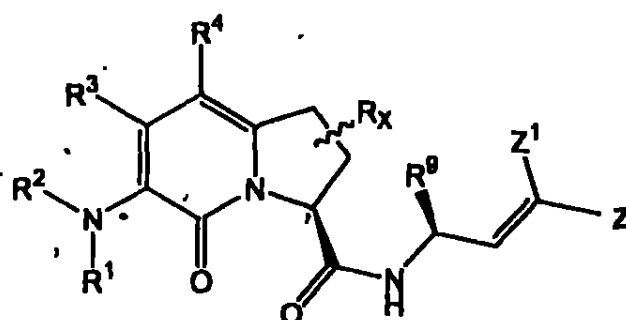
seleccionados de nitro, amino, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, ceto y alquilo no sustituido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alcoxi o ariloxi.

37. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 17, que tiene la fórmula:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, Z y Z¹ son como se definen en la reivindicación 17.

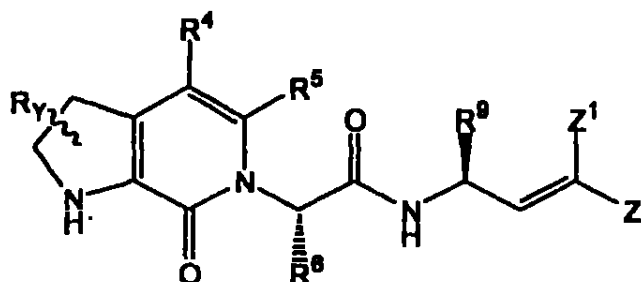
38. Un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18, que tiene la fórmula:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁹, R_x, Z y Z¹ son como se definen en la reivindicación 18.

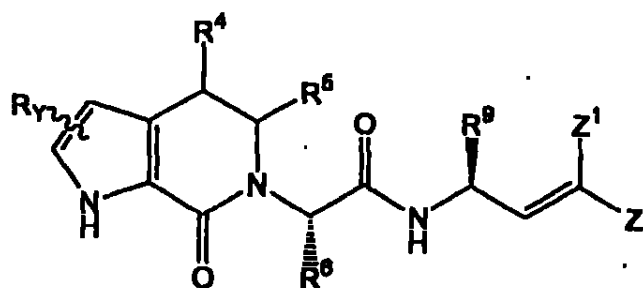
39. Un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 19, que tiene la fórmula:

109



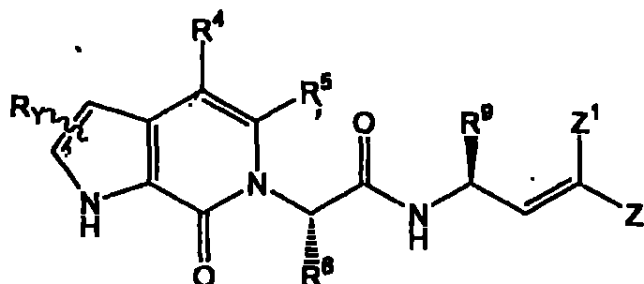
en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, Ry, Z y Z¹ son como se definen en la reivindicación 19.

40. Un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 20, que tiene la fórmula:



en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, Ry, Z y Z¹ son como se definen en la reivindicación 20.

41. Un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 21, que tiene la fórmula:



en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, Ry, Z y Z¹ son como se definen en la reivindicación 21.

109
D
77

42. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 5, 6, 7 u 8, que tiene actividad antipicornaviral que corresponde a una EC_{50} menor o igual a 100 μ M en un ensayo de cultivo de células H1-HeLa.

43. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente antipicornaviral seleccionado de los compuestos, prodrogas, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y solvatos farmacéuticamente aceptables, definidos en las reivindicaciones 1, 5, 6, 7 u 8; y un transportador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

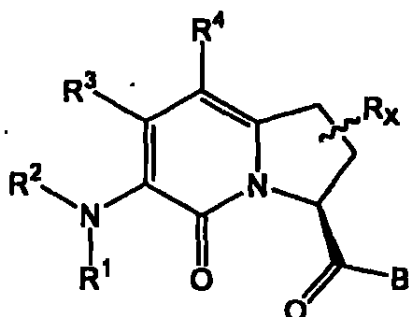
44. Un método para tratar una condición de enfermedad de un mamífero mediada por actividad de proteasa picornaviral, que comprende administrarle a un mamífero necesitado de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o solvato farmacéuticamente aceptable, definidos en las reivindicaciones 1, 5, 6, 7 u 8.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde por lo menos un compuesto prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o solvato farmacéuticamente aceptable se administra oralmente.

46. Un método de inhibir la actividad de una proteasa 3C picornaviral, que comprende poner la proteasa 3C picornaviral en contacto con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o solvato farmacéuticamente aceptable, definidos en las reivindicaciones 1, 5, 6, 7 u 8.

47. El método como se define en la reivindicación 44, en donde la proteasa 3C picornaviral es una proteasa rinoviral.

48. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R^3 y R^4 son independiente H o un sustituyente apropiado;

R_x representa H o uno o más sustituyentes apropiados;

B es H, $-OR^{24}$, donde R^{24} es un grupo protector apropiado para una mitad carboxilo;

y

R^1 es H, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido o un grupo protector nitrógeno apropiado;

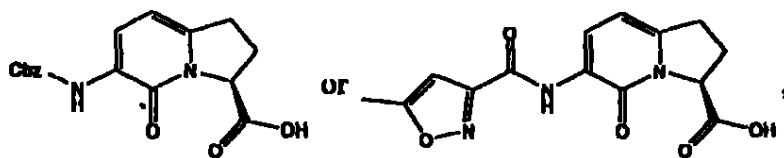
R^2 es un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo heterocicloalquilcarbonilo, un grupo heteroarilcarbonilo, o un grupo alquiloxycarbonilo, en donde cada una de las mitades alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo en los grupos ya mencionados puede ser sustituida o no sustituida, o un grupo protector hidrógeno apropiado; o

R^1 junto con R^2 forman un grupo protector hidrógeno apropiado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

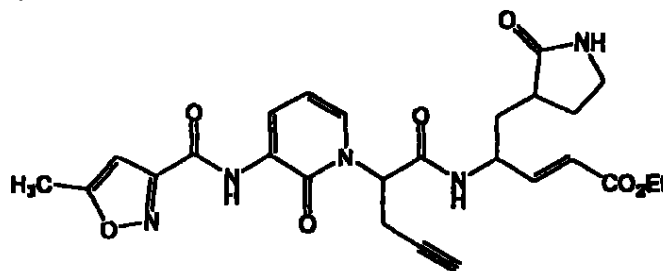
49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 48, que tiene la fórmula:

111
211



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

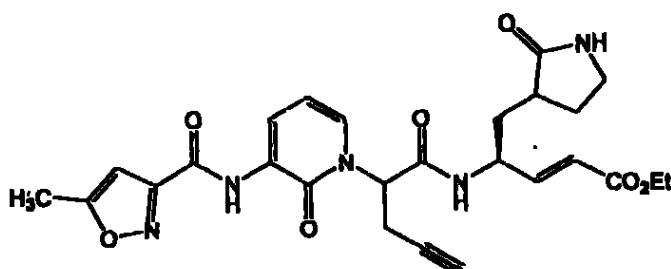
51. El compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 50, que tiene actividad antipicornaviral que corresponde a una EC_{50} menor o igual a 100 μM en ensayo de cultivo de células H1-HeLa.

52. Cualquier estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 50.

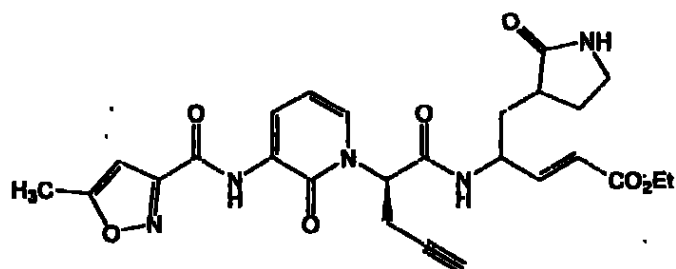
53. El estereoisómero del compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato

112
2
11

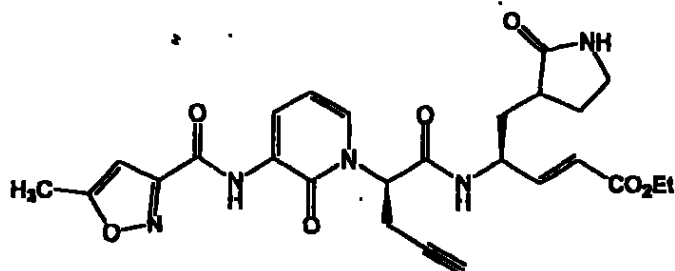
farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 50, que tiene la fórmula:



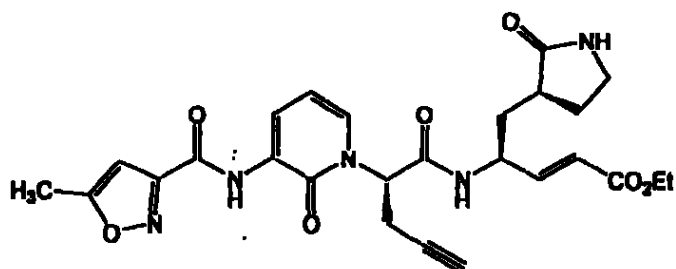
54. El estereoisómero del compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 50, que tiene la fórmula:



55. El estereoisómero del compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 50, que tiene la fórmula:



56. Un compuesto que tiene la fórmula:



113
~~113~~

o una prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antipicornaviral seleccionado del compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 50 o 56; y

un transportador, diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

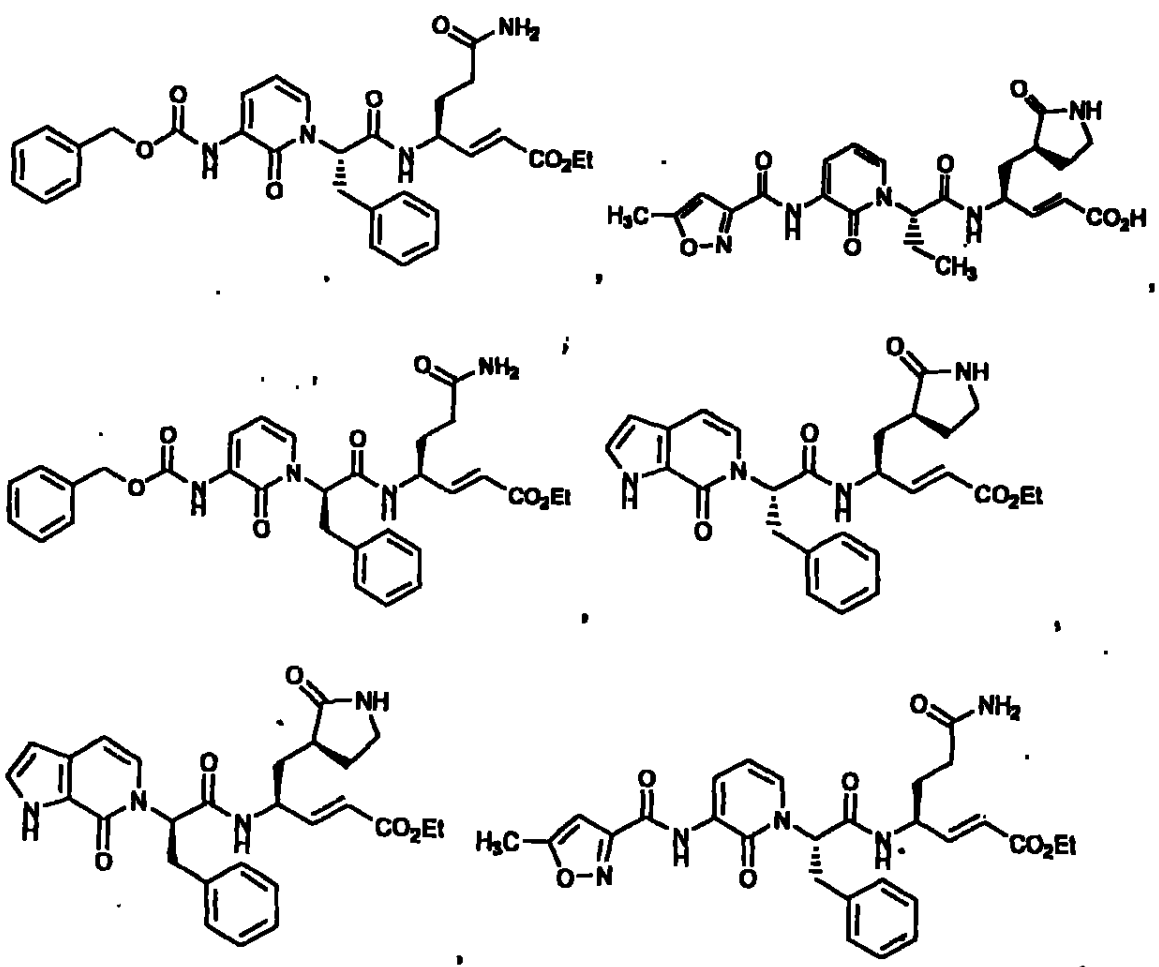
58. Un método de inhibir la actividad de una proteasa 3C picornaviral, que comprende poner la proteasa 3C picornaviral en contacto con una cantidad efectiva del compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 50 ó 56.

59. El método como se define en la reivindicación 58, en donde la proteasa 3C picornaviral es una proteasa rinoviral.

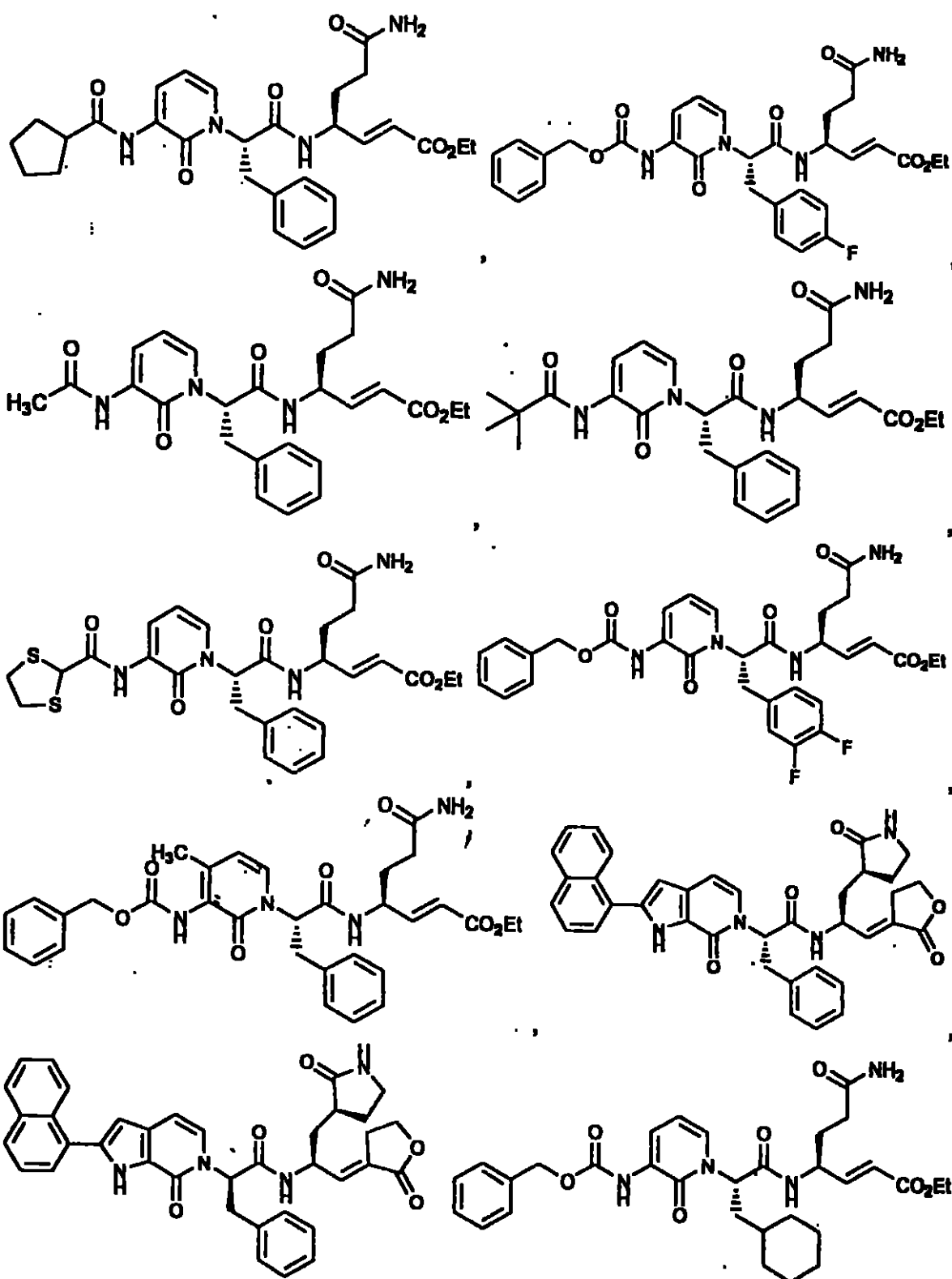
60. Un método de tratar una condición de enfermedad de un mamífero mediada por actividad de proteasa picornaviral, que comprende administrarle a un mamífero necesitado de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable como se definen en la reivindicación 50 ó 56.

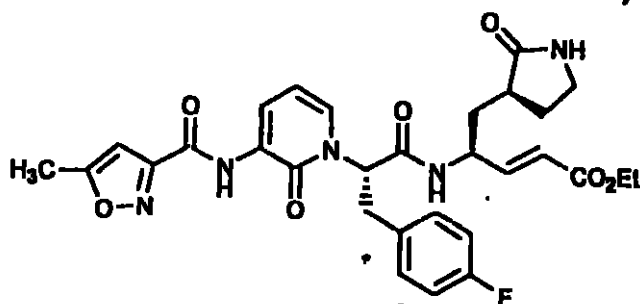
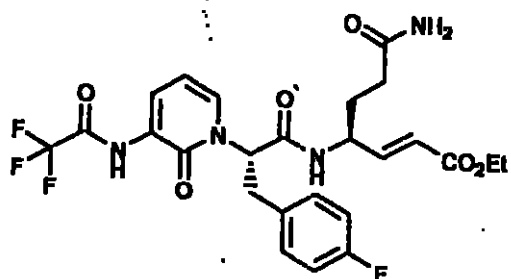
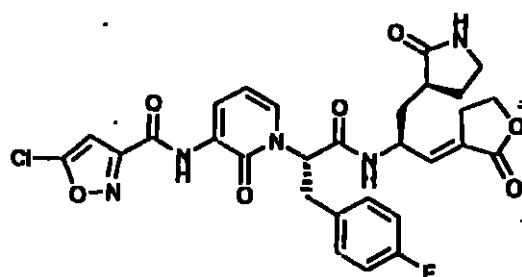
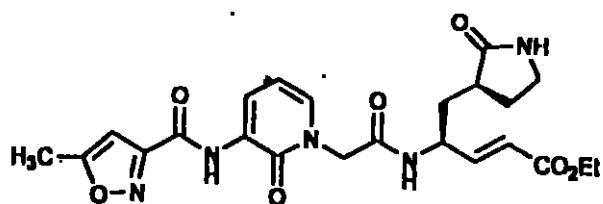
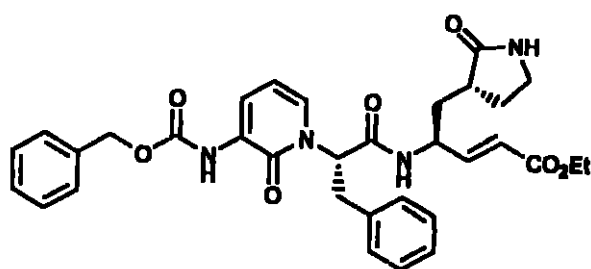
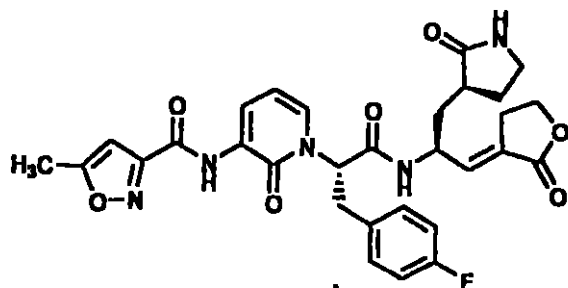
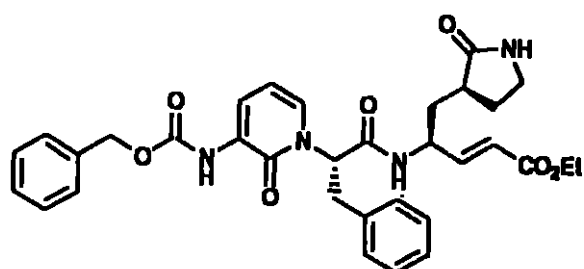
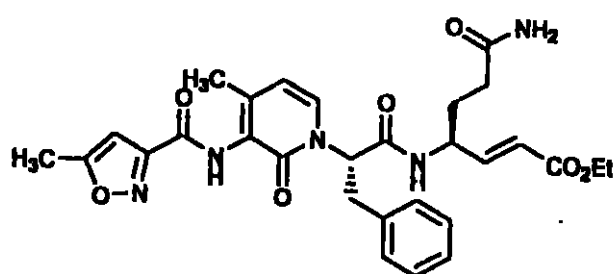
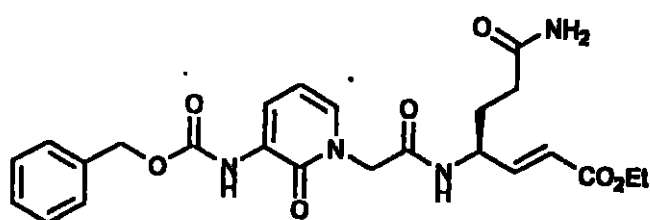
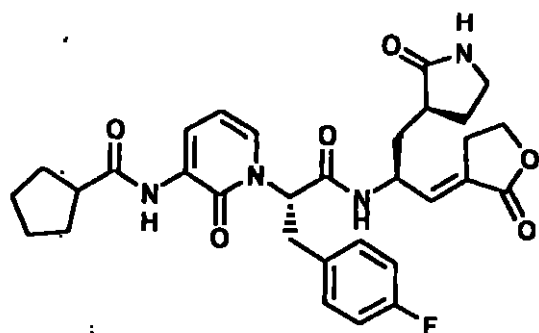
114

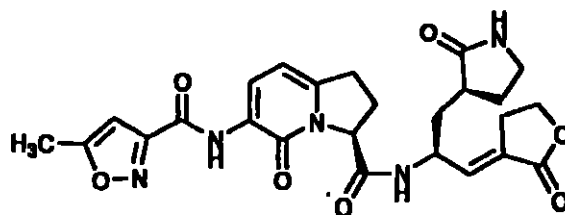
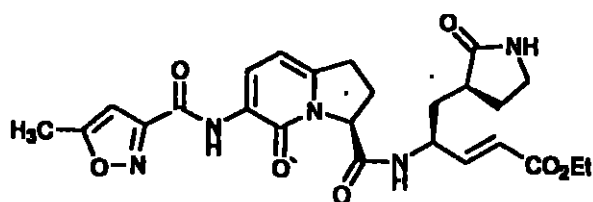
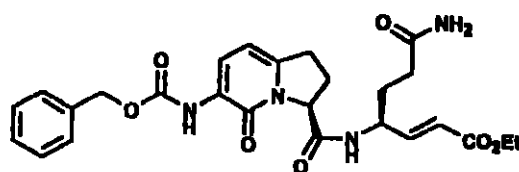
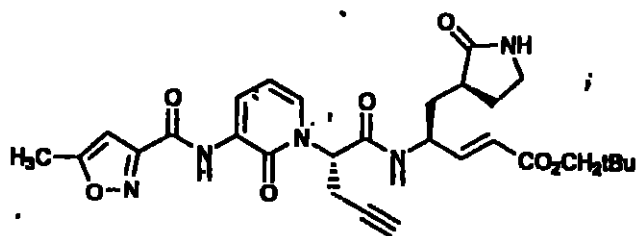
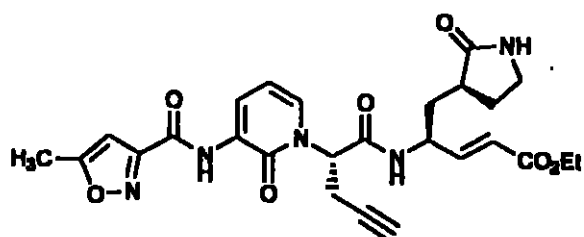
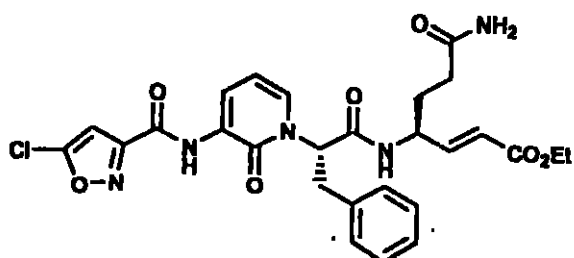
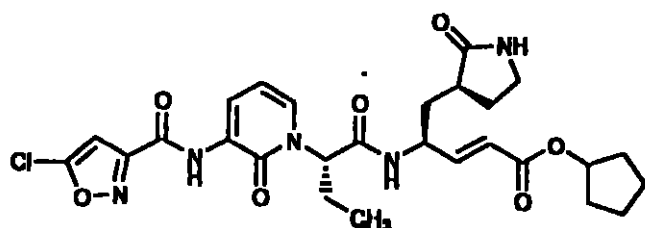
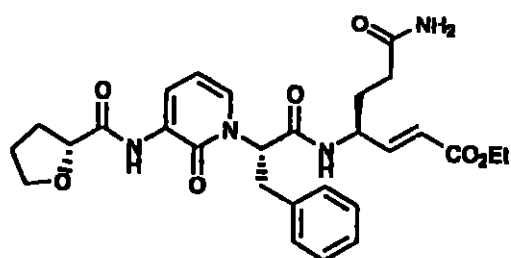
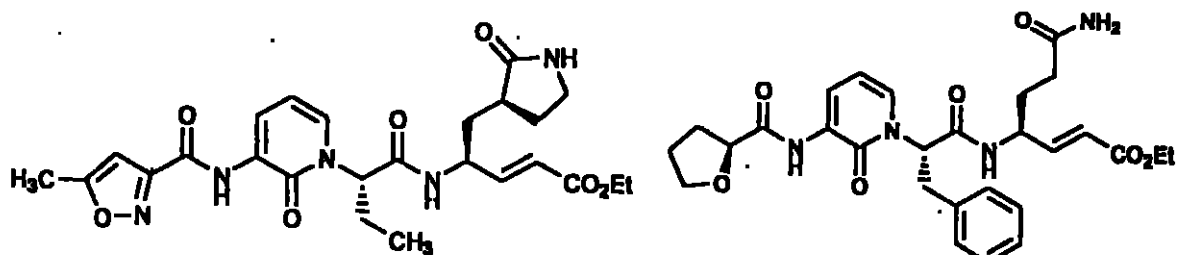
61. Un compuesto seleccionado de:



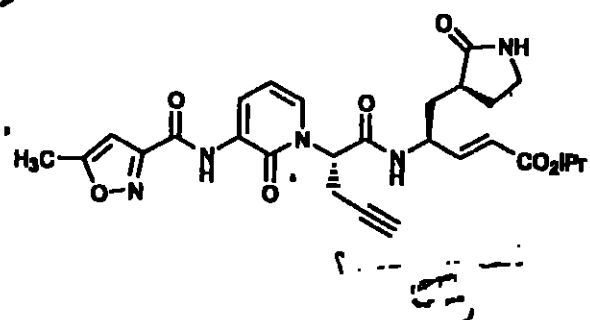
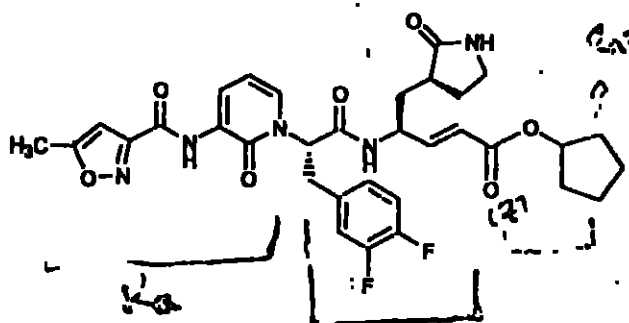
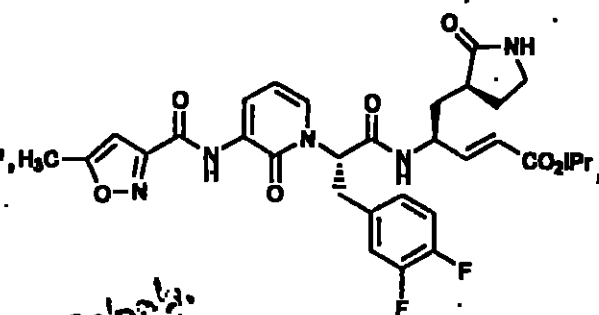
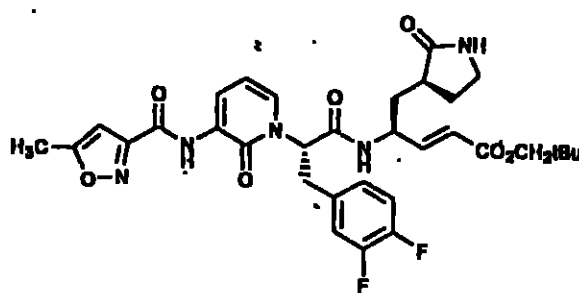
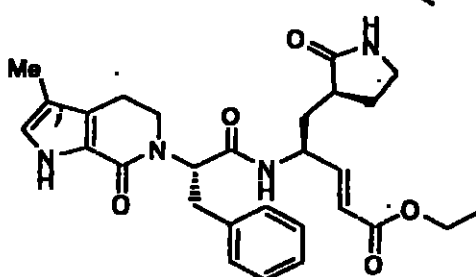
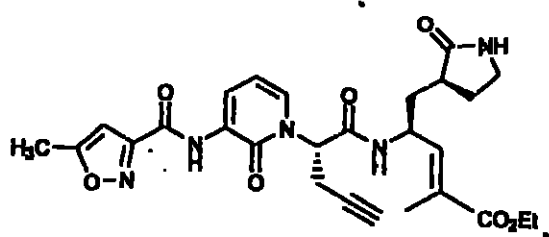
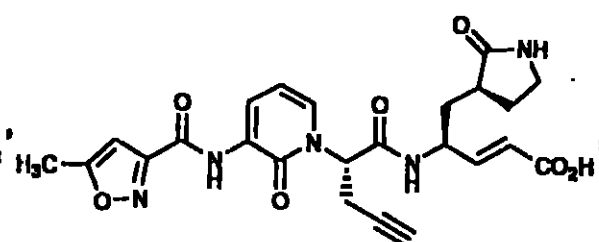
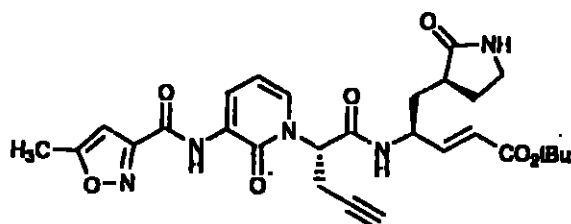
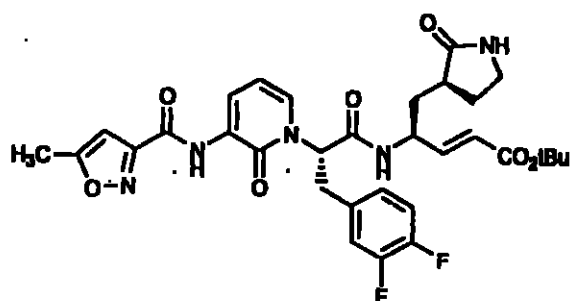
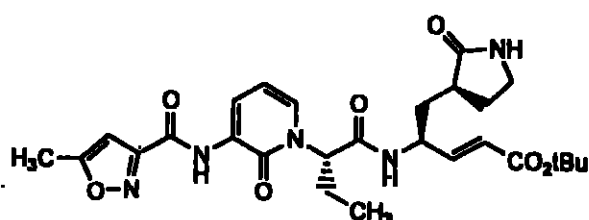
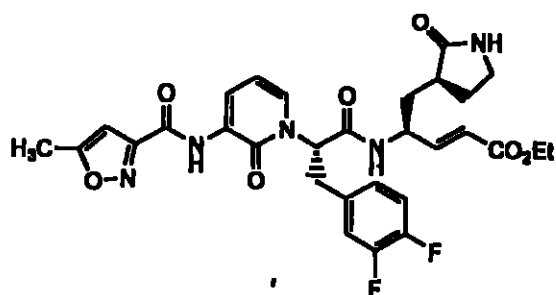
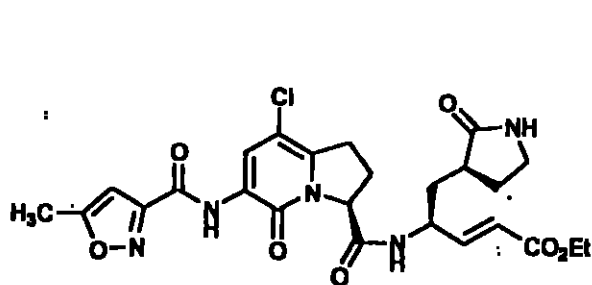
?



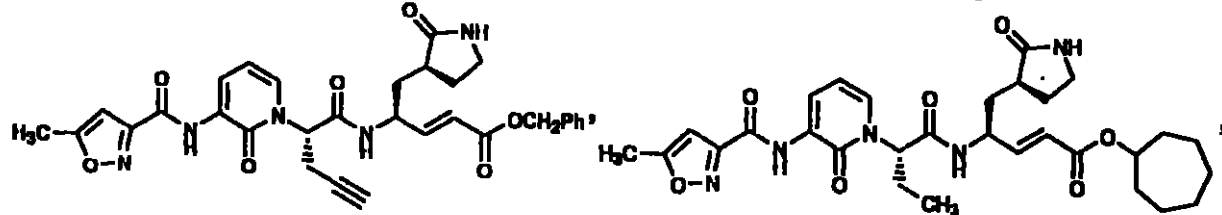
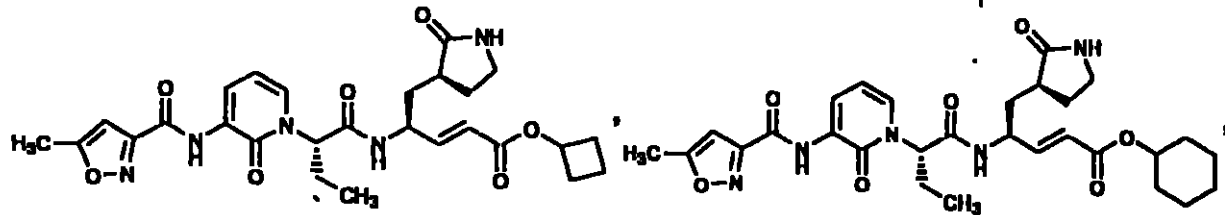
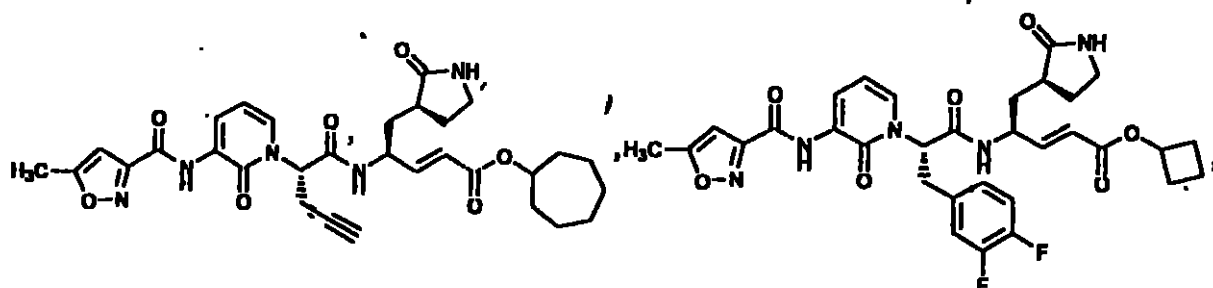
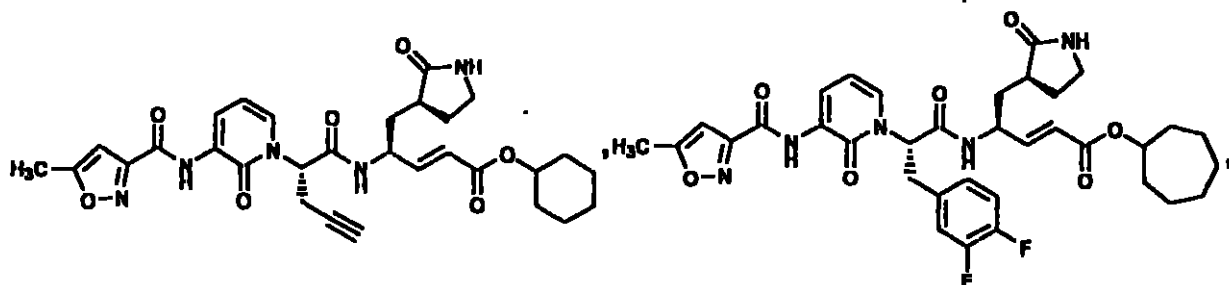
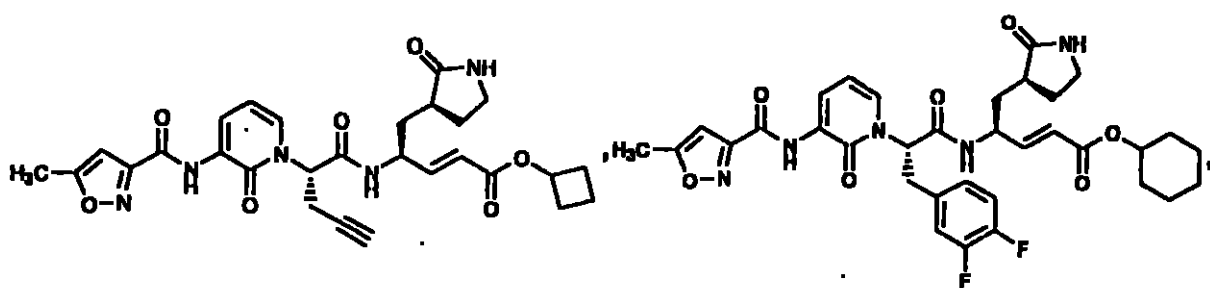
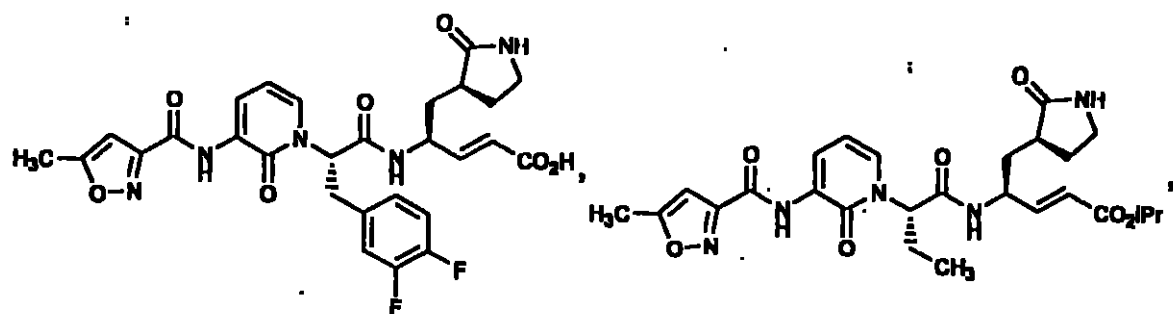




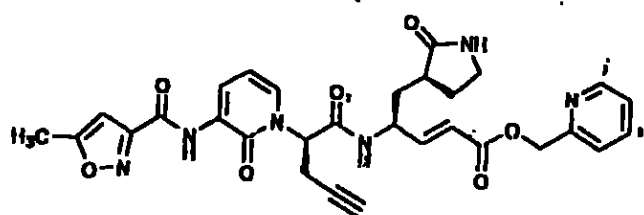
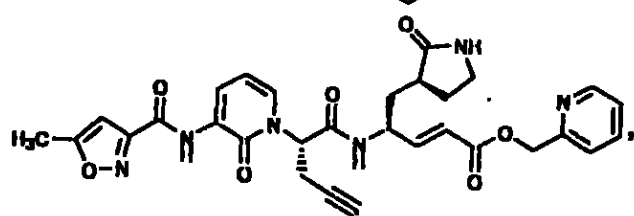
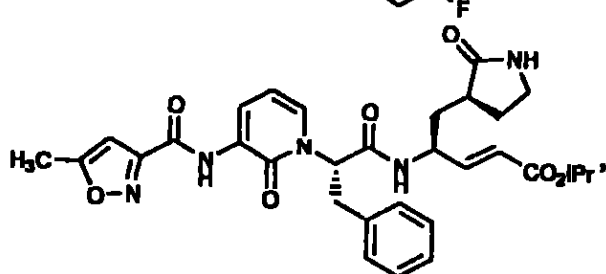
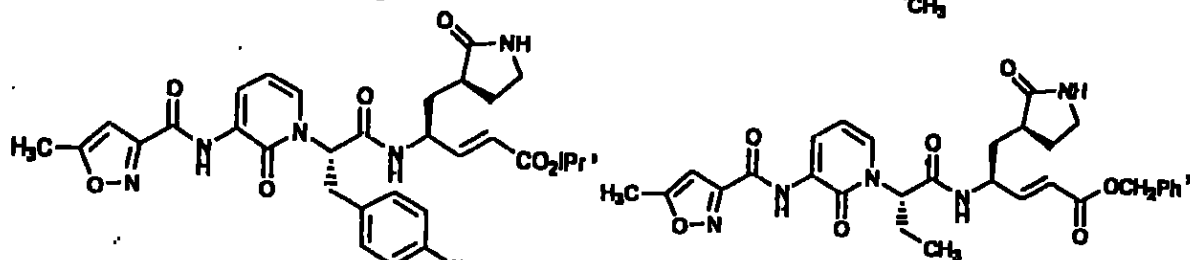
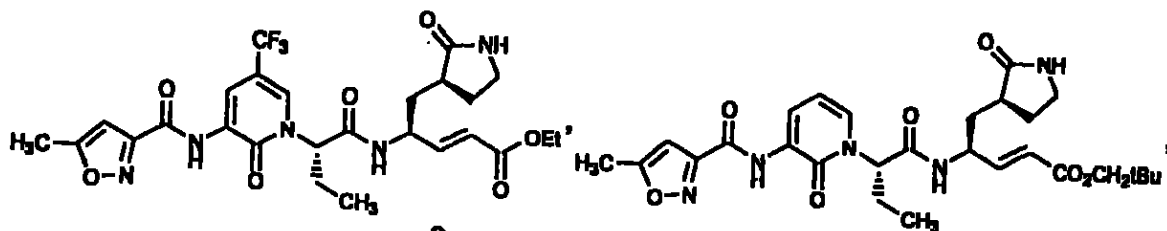
/



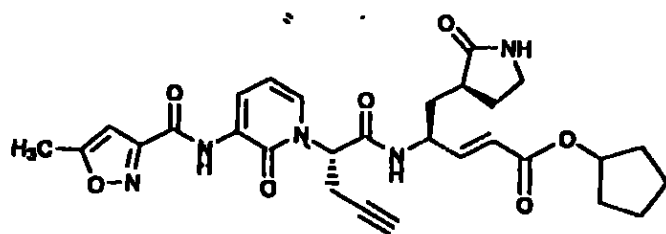
119

120
~~120~~

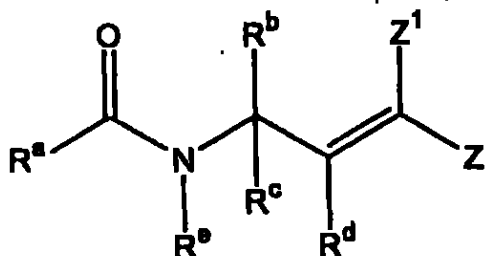


and

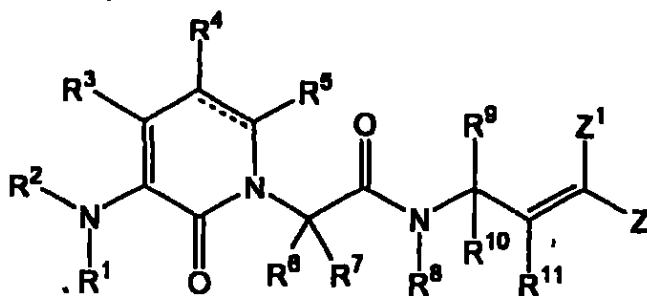


EXTRACTO DE LA REVELACIÓN

Se revelan compuestos de la fórmula:



donde las variables de la fórmula son como se definen aquí, que inhiben ventajosamente o bloquean la actividad biológica de la proteasa 3C picornaviral. Además se revelan compuestos de la fórmula:



donde las variables de la fórmula son como se definen aquí, que inhiben ventajosamente o bloquean la actividad biológica de la proteasa 3C picornaviral. Estos compuestos, así como las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, son útiles para tratar pacientes u hospederos infectados con uno o más picornavirus, tales como proteasas 3C de rinovirus. También se describen intermedios y métodos sintéticos para preparar dichos compuestos.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Descripción de la invención ☐
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

483
Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@lc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

123

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE

REFERENCIA:	Radicación No.	00-92264
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0901
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe aportar la figura característica en tamaño 12 x 12 cm, por duplicado.
- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe aclararse cuál es la fecha de la solicitud número 60/168,986, de la cual se pretende reivindicar prioridad, debido a que con la fecha que aparece en la presente solicitud ("99-03-12") ésta no será tenida en cuenta, pues de conformidad con el numeral 1), del literal C, del artículo 4º, Convenio de París, el plazo para que se tenga en cuenta la reivindicación de prioridad es de "doce meses para las patentes de invención..". En este caso el plazo máximo era hasta el 13 de Marzo del 2000, y se presentó el 4 de Diciembre del 2000.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____ Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la notificación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Consultador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia