



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

03-29593

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-29593

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "Azir-y poliaza-naftalenil carboxamidas
utiles como inhibidores de la integrasa
del VIH "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04

71. SOLICITANTE Merck & CO., INC.

DOMICILIO Rahway, Estado de New Jersey, EEUU

74. APODERADO Jose Antonio Lloreda
T.P. 10784 Código 231

22. BOGOTÁ, D. C., 8 Abril 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENTE



028593 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Zadicatorio : 03829593 00000000

Folios: 167

Fecha (HCB): 2003-04-03 16:43:08

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2823 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **MERCK & CO., INC.**Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre: ANTHONY, Neville, J.; GOMEZ, Robert, P.; YOUNG, Steven, D.;
EGBERTSON, Melissa; WAI, John, S.; ZHUANG, Linghang; EMBREY, Mark;
TRAN, Lakhanh; MELAMED, Jeffrey, Y.; LANGFORD, H., Marie; GUARE, James,
P.; FISHER, Thorsten, E.; JOLLY, Samson, M.; KUO, Michelle, S.; PERLOW,
Debra, S.; BENNETT, Jennifer, J. y FUNK, Timothy, W.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US01/42564Fecha: 09/10/01Publicación Internacional No. WO 02/030931 A3Fecha: 18/04/02

⑥

**Título (54) "AZA-Y POLIAZA-NAFTALENIL CARBOXAMIDAS UTILES COMO INHIBIDORES
DE LA INTEGRASA DEL VIH"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04A 61K 31 / 4375

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US y US

(32) Fecha

12/10/00 y 05/04/01

(31) Número de Solicitud

60/239,707 y 60/281,656

⑨

Comprobante de Pago No. 02-86,484
03-15,525**Fecha:** Diciembre 24 de 2002
Marzo 4 de 2003

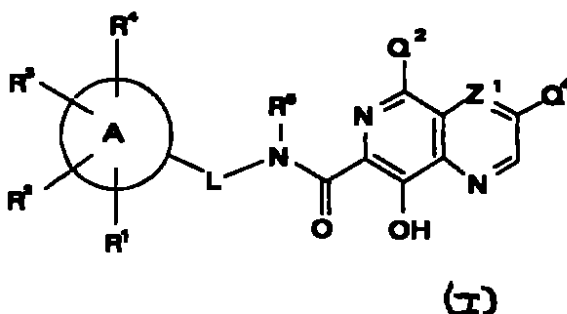
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, listado de secuencias)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional, Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Ec. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 83829593 00002328

Folios: 167

Fecha (HMS): 2003-04-08 16:43:00

Procede: 311 SCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC

NIT: 33017660

Dependencia: 2822 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,484
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vº. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00119-6	3139931	24/12/2002	149,523,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 83829593 06080000 Folios: 167
Fecha (RND): 2003-04-08 16:43:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCTI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8200 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 15,525
FECHA : MARZO 4 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8284110	04/03/2003	345,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD :	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
		TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Commutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 410

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO POR MERCK & CO., INC.

PODER

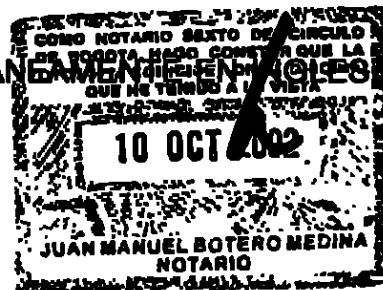
Firmado: Donna L. Pollock
Administrador, Patentes

Fecha: Diciembre 22, 2000.

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL

Fecha: Diciembre 22, 2000.

Firmado: Barbara Ann Cozzi
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira Nov. 30, 3003



[Handwritten Signature]

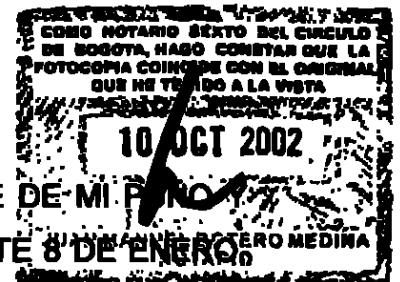
ESTIA CALAMAGLE DE ACHIO
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINISTREJA 1204

6

YO, EL TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, POR EL PRESENTE
CERTIFICO QUE:

BARBARA ANN COZZI

EL FUNCIONARIO CUYA FIRMA APARECE EN EL CERTIFICADO DE RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURAMENTADA ADJUNTA AL PRESENTE DOCUMENTO, ERA EN EL MOMENTO DE HACER DICHO RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURADA NOTARIO PUBLICO, EN Y PARA EL ESTADO DE NUEVA JERSEY, DEBIDAMENTE ELEGIDO Y JURAMENTADO Y, COMO TAL, ERA EL FUNCIONARIO DE DICHO ESTADO, DEBIDAMENTE AUTORIZADO POR LAS LEYES DEL MISMO PARA HACER Y CERTIFICAR EL MISMO, ASI COMO PARA HACER Y CERTIFICAR LA PRUEBA Y RECONOCIMIENTO DE ESCRITURAS Y OTROS INSTRUMENTOS ESCRITOS QUE DEBAN REGISTRARSE EN DICHO ESTADO, Y QUE SUS ACTOS OFICIALES MERECEAN PLENA FE Y CREDITO.



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, EL FIRMADO EL PRESENTE DE MI PROPIA LETRA Y COLOCADO EL SELLO OFICIAL EN TRENTON, ESTE 8 DE ENERO 2001.

Firmado: **Roland M Machold**
TESORERO


ROLANDO M. MACHOLD
NOTARIO PUBLICO
DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY

Sello del Tesorero del Estado de Nueva Jersey

7

**CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
EN NUEVA YORK.**

Fecha: Enero 17, 2001

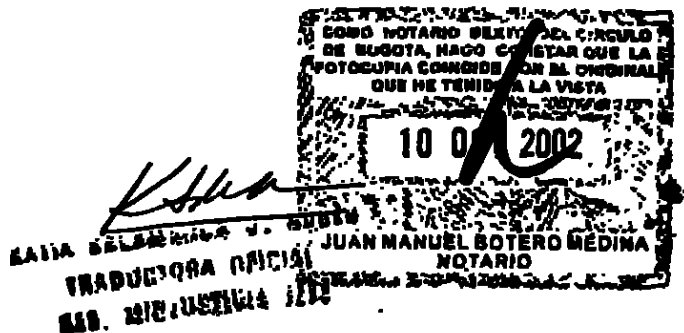
Firmado: José David Name C.
Cónsul de Colombia

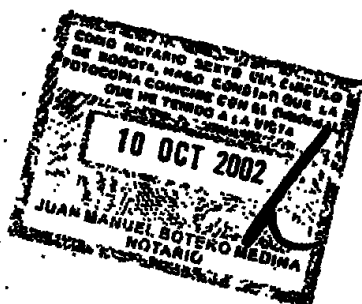
Sello del Consulado General de Colombia en Nueva York.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular David Name bajo el
número **214841**, el día enero 30 del 2001.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.





216324
Botero Medina
DEPARTAMENTO DE BOGOTA
LAS FUENTES, N. 35, C. 100

7000 REB-5 A 10-53
[Signature]
DEFINICIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
 10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
 TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

LA SUSCRITA CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

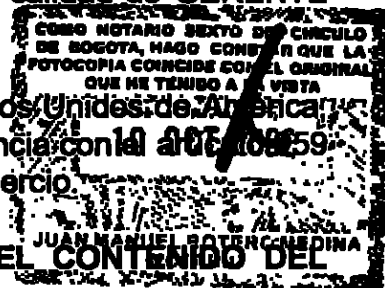
CERTIFICA:

Que la (el) "TESORERO" del estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, Sr.(a) **ROLAND M MACHOLD**, certifica la firma y sellos del documento certificado por el (la) señor (a) **BARBARA ANN COZZI**, notario(a) público(a) para el estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, y quienes ejercían en la fecha las funciones allí señaladas y que la firma y sellos que se estampan en el documento son suyos y los que usan y acostumbra en los actos oficiales;

Que ante el citado notario compareció y autenticó su firma en el documento adjunto, el Sr.(a) **DONNA L POLLOCK** quien actúa en calidad de **GERENTE DE PATENTES de MERCK & CO., INC.**

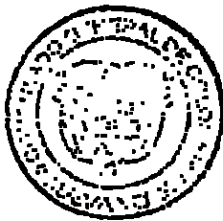
Se expide la presente certificación en Nueva York, Estados Unidos de América, a los 17 días del Mes de ENERO de 2001 y en concordancia con el artículo 859 del código de procedimiento civil y 480 del código de comercio.

LA CONSUL NO ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$57.00 RECIBO No. 267819



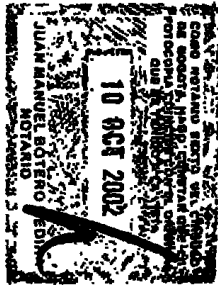
José David Nave C.
 Cónsul de Colombia

INSTRUMENTOS DE
EXLONORE

214841
David Nave
COPIA DE LA FOTOCOPIA
DOCUMENTO DE COMPRA
LAS FUENTES DE LAS

INSTRUMENTOS DE
EXLONORE

1011 ENE 70 12:38
[Signature]
JEFE DE ESPECIALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



9

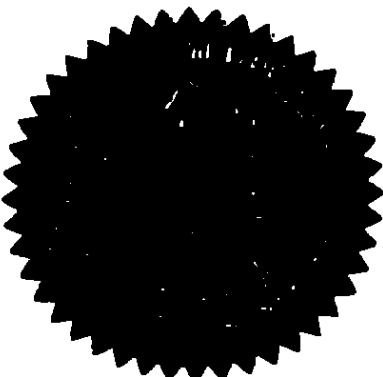
I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT

BARBARA ANN COZZI

THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS.

COMO NOTARIO ESCRITO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 OCT 2001
JOSE MANUEL BOTE MEDINA
NOTARIO

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON, THIS
8TH DAY OF JANUARY
A.D. 2001.



Roland M Machold

Roland M Machold
TREASURER

Los abajo firmados, MERCK & CO., INC.
una sociedad organizada y existente según las leyes del Estado
de New Jersey, Estados Unidos de América,

con domicilio en Rahway, New Jersey, Estados
Unidos de América,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO,
y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO,
domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha
ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes
legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o.
del artículo 543 del decreto 410 de 1981.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO,
y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o
los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan
especialmente facultados para representarnos ante las
autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de
policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial,
a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades
todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes,
declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones
y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas
y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos
los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas
que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y
en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que sean
competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir,
percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten
necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA
RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA
CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad
Industrial la protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así
como para sustituir el presente.

Dado y firmado 22 de Diciembre de 2000

10
The undersigned, MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws of
the State of New Jersey, United States of America
of Rahway, New Jersey, United States of
America

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in
said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive notifications
and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply
with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO
TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or
ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or
the agents by any one of them appointed, are especially
empowered to represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to
industrial property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps to the said end;
to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations
and administrative injunction proceedings; to draw up
specifications; to make appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed
by law; to receive proper receipts, in comply with all other
requirements and, in short, to take all those measures which they
may deem fit for the protection of our interests; and in case of
opposition; where the proceedings are passed over to the
courts, we authorize said agents to act on our behalf, as
complainants as well as defendants, before the competent
judges, with full powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all
such further powers as may be required; and we hereby declare
from now on valid and good all that said representatives and/or
the agent by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA
MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or
JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of
this document and of any power of attorney by any one of them
conferred in our name, before the Office of Industrial Property,
as well as to substitute these presents.

Given and signed this 22nd day of December, 2000

x Donna L. Pollock
Donna L. Pollock, Administrator, Patents
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Expediente No		03029593	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Vacio			

Folio 11 Arte Final Folio 12 a 17 Extracto de publicacion
Folio 18 Tarjeta Autor
Folio 19 Tarjeta Tematica

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey { ss
Condado de Unión
Hoy 22 de Diciembre de 2000, compareció
Donna L. Pollock a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y quien
debidamente juramentado declaró y dijo que él es el
Administrador de Patentes de MERCK & CO.,
INC.

la compañía nombrada en el documento, que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de New Jersey
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway Condado de Unión
Estado de New Jersey Estados
Unidos de América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de
ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
de la compañía presentados y, Estado de New Jersey
con fecha Abril 28, 1959, y certifica que de conformidad
con la legislación de dicho Estado la anterior declaración
juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que
ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

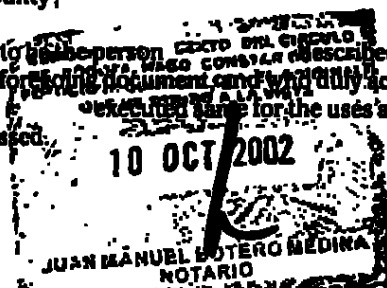
United States of America
State of { ss
County of
On this day of personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey { ss
County of Union
On this 22 day of December 2000, personally
came Donna L. Pollock
to me known, and known to me to be the person who signed the
foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose
and say that he is the Administrator, Patents

of MERCK & CO.,
INC.

the company named within, a
a Corporation organized and existing under the laws of the
State of New Jersey United States of
America, domiciled at the City of Rahway
County of Union State of New Jersey
United States of America, and legally constituted for a period of
tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said
Company to confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose
for which this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

Certificate
The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed at filed & recorded
State of New Jersey, under date of April 28, 1959
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC

BARBARA ANN COZZI
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov.30, 2003

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US 01/42564

26
12

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque la reivindicación 7 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/42564

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61K31/4985 A61P31/12
///(C07D471/04, 221:00, 221:00) , (C07D471/04, 241:00, 221:00)

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 98 11073 A (PHARMACIA & UPJOHN) 19 de Marzo de 1998 (1998-03-19) reivindicaciones 1, 8	1,6
A	WO 96 25399 A (US GOVERNMENT; GEORGIA TECH RES INST (US)) 22 de Agosto de 1996 (1996-08-22) reivindicaciones 1-5, 15, 16	1,6,7

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no pueda considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

18 de Junio de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

01/07/2002

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Alfaro Faus, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/42564

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9811073 A	19-03-1998	AU	4172197 A	02-04-1998
		EP	0927164 A1	07-07-1999
		JP	2002505660 T	19-02-2002
		WO	9811073 A1	19-03-1998
		US	6252080 B1	26-06-2001
		US	6211376 B1	03-04-2001
		US	6310211 B1	30-10-2001
WO 9625399 A	22-08-1996	US	5681832 A	28-10-1997
		AU	4985596 A	04-09-1996
		WO	9625399 A1	22-08-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/42564

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/42564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61K31/4985 A61P31/12
//(C07D471/04,221:00,221:00),(C07D471/04,241:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 11073 A (PHARMACIA & UPJOHN) 19 March 1998 (1998-03-19) claims 1,8	1,6
A	WO 96 25399 A (US GOVERNMENT ;GEORGIA TECH RES INST (US)) 22 August 1996 (1996-08-22) claims 1-5,15,16	1,6,7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2002

Date of mailing of the international search report

01/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/US 01/42564

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811073	A	19-03-1998	AU 4172197 A	02-04-1998
			EP 0927164 A1	07-07-1999
			JP 2002505660 T	19-02-2002
			WO 9811073 A1	19-03-1998
			US 6252080 B1	26-06-2001
			US 6211376 B1	03-04-2001
			US 6310211 B1	30-10-2001
WO 9625399	A	22-08-1996	US 5681832 A	28-10-1997
			AU 4985596 A	04-09-1996
			WO 9625399 A1	22-08-1996

26
18

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Abril de 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/030931 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 471/04,
A61K 31/4375, 31/4985, A61P 31/12 // (C07D 471/04,
221:00, 221:00) (C07D 471/04, 241:00, 221:00)

(74) Representante Común: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/42564

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Octubre 9 de 2001
(09.10.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/239,707 Octubre 12 de 2000 (12.10.2000) US
60/281,656 Abril 5 de 2001 (05.04.2001) US

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Burmésica
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventores; e

Publicado:

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
ANTHONY, Neville, J. [GB/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). GOMEZ,
Robert, P. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). YOUNG, Steven, D. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
EGBERTSON, Melissa [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WAL, John, S.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). ZHUANG, Linghang [CN/US]; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
EMBREY, Mark [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). TRAN, Lekhanh
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). MELAMED, Jeffrey, Y. [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
LANGFORD, H., Marie [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). GUARE,
James, P. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). FISHER, Thorsten, E. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
JOLLY, Samson, M. [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). KUO, Michelle,
S. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). PERLOW, Debra, S. [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
BENNETT, Jennifer, J. [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). FUNK,
Timothy, W. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US).

— con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

24 de Octubre de 2002

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: AZA-Y POLIAZA-NAFTALENIL CARBOXAMIDAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DEL VIH

(57) Resumen: Se describen derivados de aza-y poliaza-naftalenil carboxamida que incluyen ciertos derivados de quinolín carboxamida y de naftiridín carboxamida. Estos compuestos son inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores de la replicación del VIH y son útiles en la prevención o tratamiento de la infección por VIH y en el tratamiento del SIDA, sea como compuestos o como sales farmacéuticamente aceptables, o como ingredientes en composiciones farmacéuticas, opcionalmente en combinación con otros antivirales, inmunomodulantes, antibióticos o vacunas. También se describen métodos para la prevención, tratamiento o demora del inicio del SIDA y métodos para la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/030931 A3

(51) International Patent Classification: C07D 471/04,
A61K 31/4375, 31/4985, A61P 31/12 // (C07D 471/04,
221:00, 221:00) (C07D 471/04, 241:00, 221:00)

(21) International Application Number: PCT/US01/42564

(22) International Filing Date: 9 October 2001 (09.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/239,707 12 October 2000 (12.10.2000) US
60/281,656 5 April 2001 (05.04.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK
& CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ANTHONY,
Neville, J. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). GOMEZ, Robert, P. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907
(US). YOUNG, Steven, D. [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). EGBERTSON,
Melissa [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). WAI, John, S. [US/US]; 126 East Lin-
coln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ZHUANG,
Linghang [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). EMBREY, Mark [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
TRAN, Lekhanh [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). MELAMED, Jeffrey,
Y. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). LANGFORD, H. Mark [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
GUARE, James, P. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). FISHER, Thorsten,

E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). JOLLY, Samson, M. [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
KUO, Michelle, S. [US/US]; 126 East Lincoln Av-
enue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). PERLOW, Debra,
S. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). BENNETT, Jennifer, J. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
FUNK, Timothy, W. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
24 October 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AZA- AND POLYAZA-NAPHTHALENYL CARBOXAMIDES USEFUL AS HIV INTEGRASE INHIBITORS

(57) Abstract: Aza- and polyaza-naphthalenyl carboxamide derivatives including certain quinoline carboxamide and naphthyridine carboxamide derivatives are described. These compounds are inhibitors of HIV integrase and inhibitors of HIV replication, and are useful in the prevention or treatment of infection by HIV and the treatment of AIDS, as compounds or pharmaceutically acceptable salts, or as ingredients in pharmaceutical compositions, optionally in combination with other antivirals, immunomodulators, antibiotics or vaccines. Methods of preventing, treating or delaying the onset of AIDS and methods of preventing or treating infection by HIV are also described.

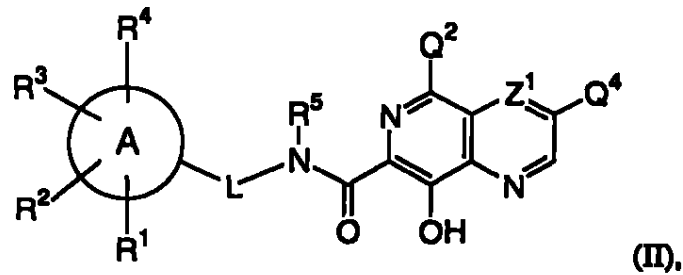
WO 02/030931 A3

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

30757Y

LO QUE SE REIVINDICA ES:

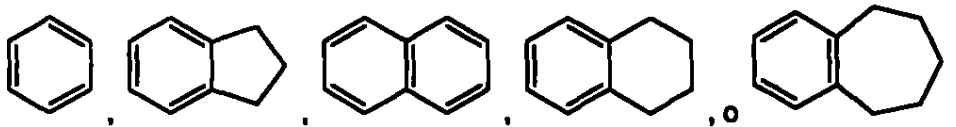
1. Un compuesto de la Fórmula (I):



donde

A es

10



L es

15

(i) una sola unión;

(ii) $-(CH_2)_{1-3}-$, que es sustituido optativamente con 1 ó 2

sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, -OH, $-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2$ -fenilo, fenilo, bencilo, $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH(OH)$ -fenilo y $-CH(NH_2)$ -fenilo;

20

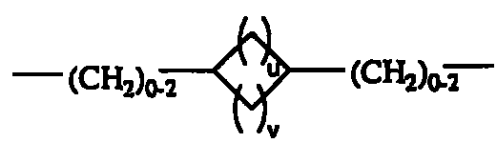
(iii) $-(CH_2)_{0-1}-CH=CH-(CH_2)-$, que es sustituido optativamente

con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, -OH, $-C_{1-4}$ alquilo y $-O-C_{1-4}$ alquilo;

(iv)

30
22

20751Y



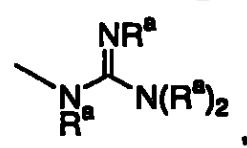
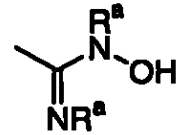
, donde u y v son, en cada caso, números enteros con un valor de 0 a 4, siempre que la suma de u + v sea 1, 2, 3 ó 4; o

(v) una cadena que contiene un heteroátomo que es
5 -N(R^a)-(CH₂)₁₋₂-, -CH₂-OC(=O)-CH₂-, o -CH₂-C(=O)O-CH₂-;

Z¹ es N o C-Q³;

Q² y Q³ son como se define en (i) o (ii) , como sigue:

- | | |
|----|--|
| 10 | (i) Q ² es |
| | (1) -H, |
| | (2) -C ₁₋₄ alquilo, |
| | (3) -C ₁₋₄ fluoroalquilo, |
| | (4) -O-C ₁₋₄ alquilo, |
| 15 | (5) -O-C ₁₋₄ fluoroalquilo, |
| | (6) halo, |
| | (7) -CN, |
| | (8) -C ₁₋₄ alquilo-OR ^a , |
| | (9) -(CH ₂) ₀₋₂ C(=O)R ^a , |
| 20 | (10) -(CH ₂) ₀₋₂ CO ₂ R ^a , |
| | (11) -(CH ₂) ₀₋₂ SR ^a , |
| | (12) -N(R ^a) ₂ , |
| | (13) -C ₁₋₄ alquilo -N(R ^a) ₂ , |
| | (14) -(CH ₂) ₀₋₂ C(=O)N(R ^a) ₂ , |
| 25 | (15) -G-C ₁₋₆ alquilo-C(=O)N(R ^a) ₂ , donde G es O, S, N(R ^a), o N(SO ₂ R ^a), |
| | (16) -N(R ^a)-C(R ^a)=O, |
| | (17) -(CH ₂) ₁₋₃ -N(R ^a)-C(R ^a)=O, |
| | (18) -C(=O)-N(R ^a)-(CH ₂) ₁₋₃ -[C(=O)] ₀₋₁ -N(R ^a) ₂ , |
| 30 | (19) -C(=O)-N(R ^a)-C ₁₋₄ alquilo sustituido con 1 ó 2 -OR ^a , |
| | (20) -SO ₂ R ^a , |
| | (21) -N(R ^a)SO ₂ R ^a , |

- 5
- (22) -C₂₋₄ alquenilo,
 (23) -C₂₋₄ alquenilo-C(=O)-N(R^a)₂,
 (24) -C₂₋₃ alquinilo,
 (25) $\text{—C=C—CH}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$,
 (26) $\text{—C=C—CH}_2\text{OR}^a$,
 (27) $\text{—C=C—CH}_2\text{SR}^a$,
 (28) $\text{—C=C—CH}_2\text{SO}_2\text{R}^a$,
- (29) 
- (30) 
- 10
- (31) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-SR^a,
 (32) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-OR^a,
 (33) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)₂,
 (34) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)-C(R^a)=O,
 (35) -N(R^a)-C₀₋₄ alquilo-[C(=O)]₁₋₂N(R^a)₂,
 15
- (36) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-CO₂R^a,
 (37) -N(R^a)C(=O)N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-C(=O)N(R^a)₂,
 (38) -N(R^a)C(=O)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)₂,
 (39) -N(R^a)-SO₂-N(R^a)₂,
- 20
- (40) -R^k,
 (41) -C₁₋₄ alquilo sustituido con R^k,
 (42) -C₁₋₄ fluoroalquilo sustituido con R^k,
 (43) -C₂₋₅ alquenilo-R^k,
 (44) -C₂₋₅ alquinilo-R^k,
- 25
- (45) -O-R^k,
 (46) -O-C₁₋₄ alquilo-R^k,
 (47) -S(O)_n-R^k,
 (48) -S(O)_n-C₁₋₄ alquilo-R^k,
 (49) -O-C₁₋₄ alquilo-OR^k,
 (50) -O-C₁₋₄ alquilo-O-C₁₋₄ alquilo-R^k,
- 30
- (51) -O-C₁₋₄ alquilo-S(O)_nR^k,

- (52) $-N(R^c)-R^k$,
 (53) $-N(R^c)-C_{1-4}$ alquilo sustituido con uno o dos grupos R^k ,
 (54) $-N(R^c)-C_{1-4}$ alquilo- OR^k ,
 (55) $-C(=O)-R^k$,
 5 (56) $-C(=O)N(R^a)-R^k$,
 (57) $-N(R^a)C(=O)-R^k$,
 (58) $-C(=O)N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- R^k , o
 (59) $-N(R^a)-C_{0-4}$ alquilo- $S(O)_nR^k$;
- 10 Q^3 es
 (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
 (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 15 (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (6) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
 (7) $-CN$,
 (8) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a , o
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con R^k ; o
- 20 (ii) como alternativa, Q^2 y Q^3 junto con los átomos de carbono a los cuales se vinculan y el átomo de carbono de anillo fundido conectado entre medio, forman un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, donde el heterociclo contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre y donde el
- 25 heterociclo es optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de
 (1) $-C_{1-4}$ alquilo,
 (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 30 (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (6) halo,
 (7) $-CN$,
 (8) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo- $S(O)_nR^a$,

33

25

307571

- (10) -C₁₋₄ alquilo-N(R^a)₂,
- (11) -C₁₋₄ alquilo-C(=O)-N(R^a)₂,
- (12) -C₁₋₄ alquilo-CO₂R^a,
- (13) oxo,
- 5 (14) -R^k y
- (15) -C₁₋₄ alquilo sustituido con R^k;

Q⁴ es:

- (1) -H,
- 10 (2) -C₁₋₄ alquilo,
- (3) -C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (4) -O-C₁₋₄ alquilo,
- (5) -O-C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (6) halo seleccionado a partir de -F, -Cl y -Br,
- 15 (7) -CN,
- (8) -C₁₋₆ alquilo-OR^a,
- (9) -N(R^a)₂, o
- (10) -C₁₋₆ alquilo -N(R^a)₂;

20 cada uno de R¹ y R² es independientemente:

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄ alquilo,
- (3) -C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (4) -O-C₁₋₄ alquilo,
- 25 (5) -O-C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (6) -OH,
- (7) halo,
- (8) -CN,
- (9) -C₁₋₄ alquilo-OR^a,
- 30 (10) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
- (11) -(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
- (12) -(CH₂)₀₋₂SR^a,
- (13) -N(R^a)₂,
- (14) -C₁₋₄ alquilo N(R^a)₂,

- (15) $-(CH_2)_0-2C(=O)N(R^a)_2$,
- (16) $-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (17) $-SO_2R^a$,
- (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
- 5 (19) $-O-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
- (20) $-O-C_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
- (21) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $NH-CO_2R^a$,
- (22) $-O-C_{2-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
- (23) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
- 10 (24) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
- (25) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
- (26) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (27) $-R^k$,
- (28) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^k ,
- 15 (29) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^k ,
- (30) $-O-R^k$,
- (31) $-O-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
- (32) $-S(O)_n-R^k$,
- (33) $-S(O)_n-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
- 20 (34) $-O-C_{1-4}$ alquilo- OR^k ,
- (35) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $O-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
- (36) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $S(O)_nR^k$, o
- (37) $-C_{0-4}$ alquilo- $N(R^b)(R^k)$;

25 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente

- (1) $-H$,
- (2) halo,
- (3) $-CN$,
- (4) $-OH$,
- 30 (5) C_{1-4} alquilo,
- (6) C_{1-4} fluoroalquilo,
- (7) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
- (8) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
- (9) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,

38

27

20757Y

- 5
- R⁵ es
- (10) -O-C₁₋₄ alquilo-OR^a,
(11) -O-C₁₋₄ alquilo-SR^a,
(12) -O-C₁₋₄ alquilo-NH-CO₂R^a, o
(13) -O-C₂₋₄ alquilo-N(R^a)₂;
- 10
- (1) -H,
(2) -C₁₋₄ alquilo, optativamente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes
independientemente seleccionados a partir de halógeno, -O-C₁₋₄
alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -N(R^a)₂ y -CO₂R^a;
(3) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
independientemente seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₄
alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄
fluoroalquilo, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH, o
(4) -C₁₋₄ alquilo sustituido con fenilo;
- 15

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

- 20
- cada R^b es independientemente:
- (1) -H,
(2) -C₁₋₄ alquilo,
(3) -C₁₋₄ fluoroalquilo,
(4) -R^k,
(5) -C₁₋₄ alquilo-R^k,
(6) -S(O)_n-R^k, o
(7) -C(=O)-R^k;
- 25

- 30
- cada R^c es independientemente
- (1) -H,
(2) -C₁₋₄ alquilo,
(3) -C₁₋₄ alquilo sustituido con -N(R^a)₂, o
(4) -C₁₋₄ alquilo-fenilo, donde el fenilo es optativamente
sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente
seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄

fluoroalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH;

cada R^k es independientemente:

- 5 (1) arilo seleccionado a partir de fenilo y naftilo, donde arilo no es sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 10 (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
(c) C₁₋₆ fluoroalquilo,
(d) -O-C₁₋₆ alquilo,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) fenilo,
(g) -S-C₁₋₆ alquilo,
- 15 (h) -CN,
(i) -OH,
(j) feniloxi, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 20 (i) halógeno,
(ii) C₁₋₆ alquilo,
(iii) C₁₋₆ fluoroalquilo y
(iv) -OH,
- 25 (k) -N(R^a)₂,
(l) -C₁₋₆ alquilo-N(R^a)₂,
(m) -R^t,
(p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ y
(q) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a;
- (2) -C₃₋₇ cicloalquilo, no sustituido o sustituido con 1 a 3
- 30 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
(c) -O-C₁₋₆ alquilo,
(d) C₁₋₆ fluoroalquilo,

- (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (f) -CN,
 (h) fenilo y
 (j) -OH;
- 5 (3) -C₃₋₇ cicloalquilo fundido con un anillo fenilo, no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
 (b) C₁₋₆ alquilo,
 (c) -O-C₁₋₆ alquilo,
 10 (d) C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (f) -CN y
 (g) -OH;
- (4) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1
 15 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heteroaromático no es sustituido o es sustituido con nitrógeno o carbono con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
 (b) C₁₋₆ alquilo,
 20 (c) C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (d) -O-C₁₋₆ alquilo,
 (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (f) fenilo,
 (g) -S-C₁₋₆ alquilo,
 25 (h) -CN,
 (i) -OH,
 (j) feniloxi, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 30 (i) halógeno,
 (ii) C₁₋₆ alquilo,
 (iii) C₁₋₆ fluoroalquilo y
 (iv) -OH,
 (k) -N(R^a)₂,

- (l) $-C_{1-6}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (m) $-R^t$,
 (n) oxo,
 (o) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ y
 5 (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$;
- (5) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 ó 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heterocíclico no es sustituido o es sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 10 (a) halógeno,
 (b) C_{1-6} alquilo,
 (c) $-O-C_{1-6}$ alquilo,
 (d) C_{1-6} fluoroalquilo,
 (e) $-O-C_{1-6}$ fluoroalquilo,
 15 (f) $-CN$,
 (g) oxo,
 (h) fenilo
 (i) bencilo,
 (j) feniletilo,
 20 (k) $-OH$,
 (l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,
 (m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
 (n) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,
 (o) $-N(R^a)-CO_2R^a$,
 25 (p) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,
 (q) $-N(R^a)_2$,
 (r) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
 (s) $-(CH_2)_{1-3}-OR^a$,
 (t) $-(CH_2)_{0-3}CO_2R^a$,
 30 (u) $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{1-3}-OR^a$,
 (v) $-SO_2R^a$,
 (w) $-SO_2N(R^a)_2$,
 (x) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)O(CH_2)_{1-2}CH=CH_2$,
 (y) $-R^t$,

29

- (z) $-(CH_2)_0-3C(=O)-R^t$,
 (aa) $-N(R^a)-R^t$,
 y
 (bb) $-(CH_2)_1-3-R^t$,
 o
 (6) un anillo heterocíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heterobifclico es saturado o insaturado y no es sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
 (b) C_{1-6} alquilo,
 (c) $-O-C_{1-6}$ alquilo,
 (d) C_{1-6} fluoroalquilo,
 (e) $-O-C_{1-6}$ fluoroalquilo,
 (f) $-CN$,
 (g) $=O$ y
 (h) $-OH$;

R^t es naftilo o un anillo heteromonocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, donde el anillo heteromonocíclico es saturado o insaturado y donde el naftilo o el anillo heteromonocíclico no es sustituido o es sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, C_{1-4} alquilo y $-O-C_{1-4}$ alquilo; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

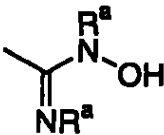
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

30

Z^1 es CH ;

Q^2 es

(1) $-H$,

- (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
- (3) $-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
- (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
- (5) $-O-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
- 5 (6) halo seleccionado a partir de -F, -Cl y -Br,
- (7) -CN,
- (8) $-(CH_2)_{1-3}OR^a$,
- (9) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
- (10) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
- 10 (11) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
- (12) $-N(R^a)_2$,
- (13) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (14) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
- (15) $-G-(CH_2)_{1-2}-C(=O)N(R^a)_2$, donde G es O, S, $N(R^a)$, o $N(SO_2R^a)$,
- 15 (16) $-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (17) $-(CH_2)_{1-2}-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (18) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}-[C(=O)]_{0-1}-N(R^a)_2$,
- (19) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_{1-2}H$ sustituido con 1 ó 2 $-OR^a$,
- (20) $-SO_2R^a$,
- 20 (21) $-N(R^a)SO_2R^a$,
- (22) $-CH=CH-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-N(R^a)_2$,
- (23) $-C=C-CH_2OR^a$,
- (24) $-C=C-CH_2SR^a$,
- (25) $-C=C-CH_2SO_2R^a$,
- 25 (26) ,
- (27) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}SR^a$,
- (28) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}OR^a$,
- (29) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}-N(R^a)_2$,
- (30) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- 30 (31) $-N(R^a)-(CH_2)_{0-2}-[C(=O)]_{1-2}-N(R^a)_2$,
- (32) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}-CO_2R^a$,
- (33) $-N(R^a)C(=O)N(R^a)-(CH_2)_{1-4}-C(=O)N(R^a)_2$,

- (34) $-N(R^a)C(=O)-(CH_2)_{1-4}-N(R^a)_2$,
 (35) $-N(R^a)-SO_2-N(R^a)_2$,
 (36) $-R^k$,
 (37) $-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 5 (38) $-C\equiv C-CH_2R^k$,
 (39) $-O-R^k$,
 (40) $-S(O)_n-R^k$,
 (41) $-N(R^c)-R^k$,
 (42) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}H$ sustituido con uno o dos grupos R^k ,
 10 (43) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}OR^k$,
 (44) $-C(=O)-R^k$,
 (45) $-C(=O)N(R^a)-R^k$,
 (46) $-N(R^a)C(=O)-R^k$, o
 (47) $-C(=O)N(R^a)-(CH_2)_{1-4}R^k$; y
 15 (48) $-N(R^a)-S(O)_nR^k$;

Q^4 es $-H$;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente:

- 20 (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
 (3) $-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 (5) $-O-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
 25 (6) $-OH$,
 (7) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
 (8) $-CN$,
 (9) $-(CH_2)_{1-3}OR^a$,
 (10) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
 30 (11) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
 (12) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
 (13) $-N(R^a)_2$,
 (14) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
 (15) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,

- (16) $-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-SO_2R^a$,
 (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 (19) $-O-(CH_2)_{1-4}OR^a$,
 5 (20) $-O-(CH_2)_{1-4}SR^a$,
 (21) $-O-(CH_2)_{1-4}NH-CO_2R^a$,
 (22) $-O-(CH_2)_{2-4}N(R^a)_2$,
 (23) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}SR^a$,
 (24) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}OR^a$,
 10 (25) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}N(R^a)_2$,
 (26) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (27) $-R^k$,
 (28) $-(CH_2)_{1-4}H$ sustituido con 1 ó 2 grupos R^k ,
 (29) $-O-R^k$,
 15 (30) $-O-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 (31) $-S(O)_n-R^k$,
 (32) $-S(O)_n-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 (33) $-O-(CH_2)_{1-4}OR^k$,
 (34) $-O-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 20 (35) $-O-(CH_2)_{1-4}SR^k$, o
 (36) $-(CH_2)_{0-4}N(R^b)(R^k)$;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente

- (1) $-H$,
 25 (2) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
 (3) $-CN$,
 (4) $-OH$,
 (5) C_{1-4} alquilo,
 (6) $-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
 30 (7) $-O-C_{1-4}$ alquilo, o
 (8) $-O(CH_2)_{0-2}CF_3$; y

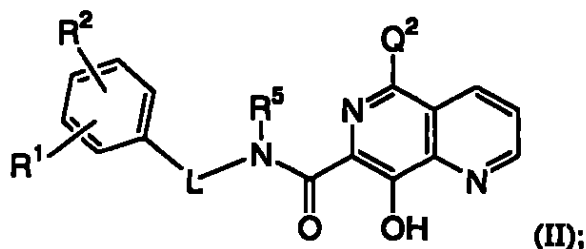
R^5 es

- (1) $-H$,

- (2) -C₁₋₄ alquilo,
 (3) -(CH₂)₁₋₄N(R^a)₂,
 (4) -(CH₂)₁₋₄CO₂R^a,
 (5) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 independientemente seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₄
 alquilo, -(CH₂)₀₋₂CF₃, -O-C₁₋₄ alquilo, -O(CH₂)₀₋₂CF₃, -S-
 C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH, o
 (6) -(CH₂)₁₋₄-fenilo;

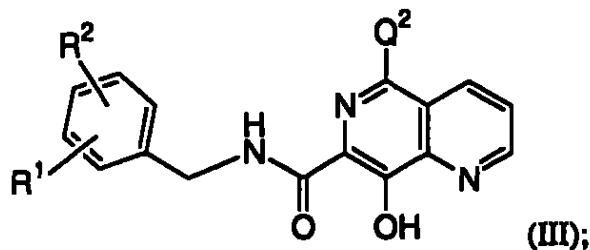
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es un
 compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es un
 compuesto de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado a partir del grupo que comprende

5 N-1-(7-([(4-fluorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-5-il)-N-1-,N-2-,N-2-trimetiletandiamida ;

5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

10 N-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dióxido-1,2,5-tiadiacepán-2-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridín-7-carboxamida;

N-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencilo]-8-hidroxi-5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida

15

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

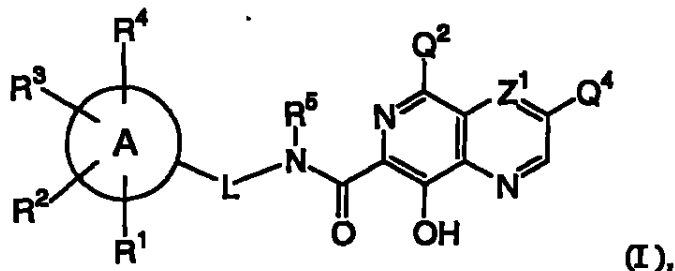
7. Un método para inhibir la integrasa del VIH, para la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH o para la prevención, el tratamiento o la demora del inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

37

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula (I):

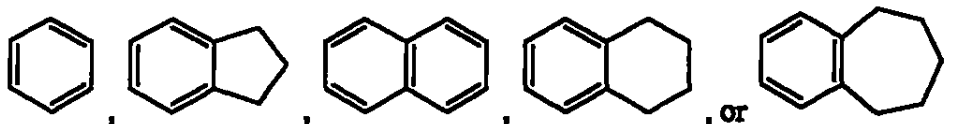


5

wherein

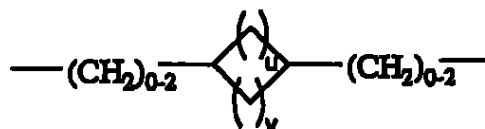
A is

10



L is

- (i) a single bond;
- (ii) $-(CH_2)_{1-3}-$, which is optionally substituted with 1 or 2
- 15 substituents independently selected from the group consisting of halogen, $-OH$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2$ -phenyl, phenyl, benzyl, $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH(OH)$ -phenyl, and $-CH(NH_2)$ -phenyl;
- (iii) $-(CH_2)_{0-1}-CH=CH-(CH_2)-$, which is optionally substituted
- with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of halogen,
- 20 $-OH$, $-C_{1-4}$ alkyl, and $-O-C_{1-4}$ alkyl;
- (iv)



, wherein u and v are

each integers having a value of from 0 to 4, provided that the sum of u + v is 1, 2, 3 or 4; or

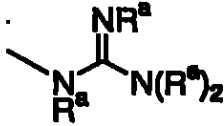
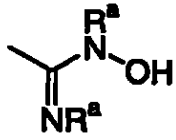
- (v) a heteroatom-containing chain which is -N(R^a)-(CH₂)₁₋₂-,
 5 -CH₂-OC(=O)-CH₂-, or -CH₂-C(=O)O-CH₂-;

Z¹ is N or C-Q³;

Q² and Q³ are as defined in (i) or (ii) as follows:

- 10 (i) Q² is
- (1) -H,
 - (2) -C₁₋₄ alkyl,
 - (3) -C₁₋₄ fluoroalkyl,
 - (4) -O-C₁₋₄ alkyl,
 - 15 (5) -O-C₁₋₄ fluoroalkyl,
 - (6) halo,
 - (7) -CN,
 - (8) -C₁₋₄ alkyl-OR^a,
 - (9) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
 - 20 (10) -(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
 - (11) -(CH₂)₀₋₂SR^a,
 - (12) -N(R^a)₂,
 - (13) -C₁₋₄ alkyl -N(R^a)₂,
 - (14) -(CH₂)₀₋₂C(=O)N(R^a)₂,
 - 25 (15) -G-C₁₋₆ alkyl-C(=O)N(R^a)₂, wherein G is O, S, N(R^a), or N(SO₂R^a),
 - (16) -N(R^a)-C(R^a)=O,
 - (17) -(CH₂)₁₋₃-N(R^a)-C(R^a)=O,
 - (18) -C(=O)-N(R^a)-(CH₂)₁₋₃-[C(=O)]₀₋₁-N(R^a)₂,
 - 30 (19) -C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ alkyl substituted with 1 or 2 -OR^a,
 - (20) -SO₂R^a,
 - (21) -N(R^a)SO₂R^a,

47
39

- 5
- (22) -C₂₋₄ alkenyl,
 (23) -C₂₋₄ alkenyl-C(=O)-N(R^a)₂,
 (24) -C₂₋₃ alkynyl,
 (25) $\text{---C}\equiv\text{C---CH}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$,
 (26) $\text{---C}\equiv\text{C---CH}_2\text{OR}^a$,
 (27) $\text{---C}\equiv\text{C---CH}_2\text{SR}^a$,
 (28) $\text{---C}\equiv\text{C---CH}_2\text{SO}_2\text{R}^a$,
 (29) 
 (30) 
 10
 (31) -N(R^a)-C₁₋₄ alkyl-SR^a,
 (32) -N(R^a)-C₁₋₄ alkyl-OR^a,
 (33) -N(R^a)-C₁₋₄ alkyl-N(R^a)₂,
 (34) -N(R^a)-C₁₋₄ alkyl-N(R^a)-C(R^a)=O,
 (35) -N(R^a)-C₀₋₄ alkyl-[C(=O)]₁₋₂N(R^a)₂,
 15
 (36) -N(R^a)-C₁₋₄ alkyl-CO₂R^a,
 (37) -N(R^a)C(=O)N(R^a)-C₁₋₄ alkyl-C(=O)N(R^a)₂,
 (38) -N(R^a)C(=O)-C₁₋₄ alkyl-N(R^a)₂,
 (39) -N(R^a)-SO₂-N(R^a)₂,
 (40) -R^k,
 20
 (41) -C₁₋₄ alkyl substituted with R^k,
 (42) -C₁₋₄ fluoroalkyl substituted with R^k,
 (43) -C₂₋₅ alkenyl-R^k,
 (44) -C₂₋₅ alkynyl-R^k,
 (45) -O-R^k,
 25
 (46) -O-C₁₋₄ alkyl-R^k,
 (47) -S(O)_n-R^k,
 (48) -S(O)_n-C₁₋₄ alkyl-R^k,
 (49) -O-C₁₋₄ alkyl-OR^k,
 (50) -O-C₁₋₄ alkyl-O-C₁₋₄ alkyl-R^k,
 30
 (51) -O-C₁₋₄ alkyl-S(O)_nR^k,

- (52) $-N(R^c)-R^k$,
 (53) $-N(R^c)-C_{1-4}$ alkyl substituted with one or two R^k groups,
 (54) $-N(R^c)-C_{1-4}$ alkyl- OR^k ,
 (55) $-C(=O)-R^k$,
 5 (56) $-C(=O)N(R^a)-R^k$,
 (57) $-N(R^a)C(=O)-R^k$,
 (58) $-C(=O)N(R^a)-C_{1-4}$ alkyl- R^k , or
 (59) $-N(R^a)-C_{0-4}$ alkyl- $S(O)_nR^k$;

10 Q^3 is

- (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-4}$ alkyl,
 (3) $-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alkyl,
 15 (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 (6) halo selected from $-F$, $-Cl$, and $-Br$,
 (7) $-CN$,
 (8) $-C_{1-4}$ alkyl- OR^a , or
 (9) $-C_{1-4}$ alkyl substituted with R^k ; or

20

(ii) alternatively, Q^2 and Q^3 together with the carbon atoms to which they are attached and the fused ring carbon atom attached therebetween form a 5- or 6-membered monocyclic heterocycle, wherein the heterocycle contains 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the heterocycle is
 25 optionally substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from

- (1) $-C_{1-4}$ alkyl,
 (3) $-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alkyl,
 (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 30 (6) halo,
 (7) $-CN$,
 (8) $-C_{1-4}$ alkyl- OR^a ,
 (9) $-C_{1-4}$ alkyl- $S(O)_nR^a$,
 (10) $-C_{1-4}$ alkyl- $N(R^a)_2$,

49

41

- 5
- (11) $-C_{1-4}$ alkyl- $C(=O)-N(R^a)_2$,
 - (12) $-C_{1-4}$ alkyl- CO_2R^a ,
 - (13) oxo,
 - (14) $-R^k$, and
 - (15) $-C_{1-4}$ alkyl substituted with R^k ;

Q⁴ is:

- 10
- (1) $-H$,
 - (2) $-C_{1-4}$ alkyl,
 - (3) $-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 - (4) $-O-C_{1-4}$ alkyl,
 - (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 - (6) halo selected from $-F$, $-Cl$, and $-Br$,
 - (7) $-CN$,
 - 15 (8) $-C_{1-6}$ alkyl- OR^a ,
 - (9) $-N(R^a)_2$, or
 - (10) $-C_{1-6}$ alkyl $-N(R^a)_2$;

each of R^1 and R^2 is independently:

- 20
- (1) $-H$,
 - (2) $-C_{1-4}$ alkyl,
 - (3) $-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 - (4) $-O-C_{1-4}$ alkyl,
 - (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 - 25 (6) $-OH$,
 - (7) halo,
 - (8) $-CN$,
 - (9) $-C_{1-4}$ alkyl- OR^a ,
 - (10) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
 - 30 (11) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
 - (12) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
 - (13) $-N(R^a)_2$,
 - (14) $-C_{1-4}$ alkyl $N(R^a)_2$,
 - (15) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$.

- (16) $-C_{1-4}$ alkyl- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-SO_2R^a$,
 (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 (19) $-O-C_{1-4}$ alkyl- OR^a ,
 5 (20) $-O-C_{1-4}$ alkyl- SR^a ,
 (21) $-O-C_{1-4}$ alkyl- $NH-CO_2R^a$,
 (22) $-O-C_{2-4}$ alkyl- $N(R^a)_2$,
 (23) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alkyl- SR^a ,
 (24) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alkyl- OR^a ,
 10 (25) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alkyl- $N(R^a)_2$,
 (26) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alkyl- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (27) $-R^k$,
 (28) $-C_{1-4}$ alkyl substituted with 1 or 2 R^k groups,
 (29) $-C_{1-4}$ fluoroalkyl substituted with 1 or 2 R^k groups,
 15 (30) $-O-R^k$,
 (31) $-O-C_{1-4}$ alkyl- R^k ,
 (32) $-S(O)_n-R^k$,
 (33) $-S(O)_n-C_{1-4}$ alkyl- R^k ,
 (34) $-O-C_{1-4}$ alkyl- OR^k ,
 20 (35) $-O-C_{1-4}$ alkyl- $O-C_{1-4}$ alkyl- R^k ,
 (36) $-O-C_{1-4}$ alkyl- $S(O)_nR^k$, or
 (37) $-C_{0-4}$ alkyl- $N(R^b)(R^k)$;

each of R^3 and R^4 is independently

- 25 (1) $-H$,
 (2) halo,
 (3) $-CN$,
 (4) $-OH$,
 (5) C_{1-4} alkyl,
 30 (6) C_{1-4} fluoroalkyl,
 (7) $-O-C_{1-4}$ alkyl,
 (8) $-O-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
 (9) $-C_{1-4}$ alkyl- OR^a ,
 (10) $-O-C_{1-4}$ alkyl- OR^a ,

ST
43

- (11) $-O-C_{1-4}$ alkyl-SR^a,
- (12) $-O-C_{1-4}$ alkyl-NH-CO₂R^a, or
- (13) $-O-C_{2-4}$ alkyl-N(R^a)₂;

5 R⁵ is

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ alkyl, optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from halogen, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C_{1-4}$ fluoroalkyl, $-N(R^a)_2$, and $-CO_2R^a$;
- 10 (3) phenyl optionally substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C_{1-4}$ fluoroalkyl, $-S-C_{1-4}$ alkyl, $-CN$, and $-OH$, or
- (4) $-C_{1-4}$ alkyl substituted with phenyl;

15

each R^a is independently -H or $-C_{1-4}$ alkyl;each R^b is independently:

- (1) -H,
- 20 (2) $-C_{1-4}$ alkyl,
- (3) $-C_{1-4}$ fluoroalkyl,
- (4) -R^k,
- (5) $-C_{1-4}$ alkyl-R^k,
- (6) $-S(O)_n-R^k$, or
- 25 (7) $-C(=O)-R^k$;

25

each R^c is independently

- (1) -H,
- (2) $-C_{1-4}$ alkyl,
- 30 (3) $-C_{1-4}$ alkyl substituted with $-N(R^a)_2$, or
- (4) $-C_{1-4}$ alkyl-phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C_{1-4}$ fluoroalkyl, $-S-C_{1-4}$ alkyl, $-CN$, and $-OH$;

each R^k is independently:

- (1) aryl selected from phenyl and naphthyl, wherein aryl is unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from:
- 5 (a) halogen,
 - (b) C₁₋₆ alkyl,
 - (c) C₁₋₆ fluoroalkyl,
 - (d) -O-C₁₋₆ alkyl,
 - (e) -O-C₁₋₆ fluoroalkyl,
 - 10 (f) phenyl,
 - (g) -S-C₁₋₆ alkyl,
 - (h) -CN,
 - (i) -OH,
 - (j) phenyloxy, unsubstituted or substituted with from 1 to 3
 - 15 substituents independently selected from:
 - (i) halogen,
 - (ii) C₁₋₆ alkyl,
 - (iii) C₁₋₆ fluoroalkyl, and
 - (iv) -OH,
 - 20 (k) -N(R^a)₂,
 - (l) -C₁₋₆ alkyl-N(R^a)₂,
 - (m) -R^t,
 - (p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂, and
 - (q) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a;
 - 25 (2) -C₃₋₇ cycloalkyl, unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from:
 - (a) halogen,
 - (b) C₁₋₆ alkyl,
 - (c) -O-C₁₋₆ alkyl,
 - 30 (d) C₁₋₆ fluoroalkyl,
 - (e) -O-C₁₋₆ fluoroalkyl,
 - (f) -CN,
 - (h) phenyl, and
 - (j) -OH;

S3
45

- (3) -C₃₋₇ cycloalkyl fused with a phenyl ring, unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from:
- 5 (a) halogen,
(b) C₁₋₆ alkyl,
(c) -O-C₁₋₆ alkyl,
(d) C₁₋₆ fluoroalkyl,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalkyl,
(f) -CN, and
(g) -OH;
- 10 (4) a 5- or 6- membered heteroaromatic ring containing from 1 to 4 heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein the heteroaromatic ring is unsubstituted or substituted on nitrogen or carbon with from 1 to 5 substituents independently selected from:
- 15 (a) halogen,
(b) C₁₋₆ alkyl,
(c) C₁₋₆ fluoroalkyl,
(d) -O-C₁₋₆ alkyl,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalkyl,
(f) phenyl,
20 (g) -S-C₁₋₆ alkyl,
(h) -CN,
(i) -OH,
(j) phenyloxy, unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from:
- 25 (i) halogen,
(ii) C₁₋₆ alkyl,
(iii) C₁₋₆ fluoroalkyl, and
(iv) -OH,
- 30 (k) -N(R^a)₂,
(l) -C₁₋₆ alkyl-N(R^a)₂,
(m) -R^t,
(n) oxo,
(o) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂, and
(p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a;

54

46

(5) a 5- or 6- or 7- membered saturated heterocyclic ring containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein the heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from:

- | | |
|----|---|
| 5 | (a) halogen, |
| | (b) C ₁₋₆ alkyl, |
| | (c) -O-C ₁₋₆ alkyl, |
| | (d) C ₁₋₆ fluoroalkyl, |
| | (e) -O-C ₁₋₆ fluoroalkyl, |
| 10 | (f) -CN, |
| | (g) oxo, |
| | (h) phenyl |
| | (i) benzyl, |
| | (j) phenylethyl, |
| 15 | (k) -OH, |
| | (l) -(CH ₂) ₀₋₃ C(=O)N(R ^a) ₂ , |
| | (m) -(CH ₂) ₀₋₃ C(=O)R ^a , |
| | (n) -N(R ^a)-C(=O)R ^a , |
| | (o) -N(R ^a)-CO ₂ R ^a , |
| 20 | (p) -(CH ₂) ₁₋₃ N(R ^a)-C(=O)R ^a , |
| | (q) -N(R ^a) ₂ , |
| | (r) -(CH ₂) ₁₋₃ N(R ^a) ₂ , |
| | (s) -(CH ₂) ₁₋₃ -OR ^a , |
| | (t) -(CH ₂) ₀₋₃ CO ₂ R ^a , |
| 25 | (u) -(CH ₂) ₀₋₃ -O-(CH ₂) ₁₋₃ -OR ^a , |
| | (v) -SO ₂ R ^a , |
| | (w) -SO ₂ N(R ^a) ₂ , |
| | (x) -(CH ₂) ₀₋₃ C(=O)O(CH ₂) ₁₋₂ CH=CH ₂ , |
| | (y) -R ^t , |
| 30 | (z) -(CH ₂) ₀₋₃ C(=O)R ^t , |
| | (aa) -N(R ^a)R ^t , and |
| | (bb) -(CH ₂) ₁₋₃ R ^t ; or |

(6) an 8- to 10- membered heterobicyclic ring containing from 1 to 4 heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein the

heterobicyclic ring is saturated or unsaturated, and is unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from:

- 5 (a) halogen,
(b) C₁₋₆ alkyl,
(c) -O-C₁₋₆ alkyl,
(d) C₁₋₆ fluoroalkyl,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalkyl,
(f) -CN,
(g) =O, and
10 (h) -OH;

R^t is naphthyl or a 5- or 6-membered heteromonocyclic ring containing from 1 to 4 nitrogen atoms, wherein the heteromonocyclic ring is saturated or unsaturated, and wherein the naphthyl or the heteromonocyclic ring is unsubstituted or substituted with
15 from 1 to 4 substituents independently selected from halogen, oxo, C₁₋₄ alkyl, and -O-C₁₋₄ alkyl; and

n is an integer equal to 0, 1 or 2;

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein

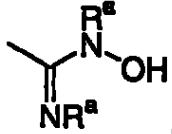
Z¹ is CH;

25

Q² is

- 30 (1) -H,
(2) -C₁₋₄ alkyl,
(3) -(CH₂)₀₋₂CF₃,
(4) -O-C₁₋₄ alkyl,
(5) -O-(CH₂)₀₋₂CF₃,
(6) halo selected from -F, -Cl and -Br,
(7) -CN,
(8) -(CH₂)₁₋₃OR^a,

56
48

- (9) $-(CH_2)_0-2C(=O)R^a$,
 (10) $-(CH_2)_0-2CO_2R^a$,
 (11) $-(CH_2)_0-2SR^a$,
 (12) $-N(R^a)_2$,
 5 (13) $-(CH_2)_1-3N(R^a)_2$,
 (14) $-(CH_2)_0-2C(=O)N(R^a)_2$,
 (15) $-G-(CH_2)_1-2-C(=O)N(R^a)_2$, wherein G is O, S, $N(R^a)$, or $N(SO_2R^a)$,
 (16) $-N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-(CH_2)_1-2-N(R^a)-C(R^a)=O$,
 10 (18) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_1-3-[C(=O)]_0-1-N(R^a)_2$,
 (19) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_1-2H$ substituted with 1 or 2 $-OR^a$,
 (20) $-SO_2R^a$,
 (21) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 (22) $-CH=CH-(CH_2)_0-1-C(=O)-N(R^a)_2$,
 15 (23) $-C=C-CH_2OR^a$,
 (24) $-C=C-CH_2SR^a$,
 (25) $-C=C-CH_2SO_2R^a$,
 (26) 
 20 (27) $-N(R^a)-(CH_2)_1-4SR^a$,
 (28) $-N(R^a)-(CH_2)_1-4OR^a$,
 (29) $-N(R^a)-(CH_2)_1-4-N(R^a)_2$,
 (30) $-N(R^a)-(CH_2)_1-4N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (31) $-N(R^a)-(CH_2)_0-2-[C(=O)]_1-2N(R^a)_2$,
 (32) $-N(R^a)-(CH_2)_1-4-CO_2R^a$,
 25 (33) $-N(R^a)C(=O)N(R^a)-(CH_2)_1-4-C(=O)N(R^a)_2$,
 (34) $-N(R^a)C(=O)-(CH_2)_1-4-N(R^a)_2$,
 (35) $-N(R^a)-SO_2-N(R^a)_2$,
 (36) $-R^k$,
 (37) $-(CH_2)_1-4R^k$,
 30 (38) $-C=C-CH_2R^k$,
 (39) $-O-R^k$,
 (40) $-S(O)_n-R^k$,

87
49

- (41) $-N(R^c)-R^k$,
 (42) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}H$ substituted with one or two R^k groups,
 (43) $-N(R^c)-(CH_2)_{1-4}OR^k$,
 (44) $-C(=O)-R^k$,
 5 (45) $-C(=O)N(R^a)-R^k$,
 (46) $-N(R^a)C(=O)-R^k$, or
 (47) $-C(=O)N(R^a)-(CH_2)_{1-4}R^k$; and
 (48) $-N(R^a)-S(O)_nR^k$;

10 Q^4 is $-H$;

each of R^1 and R^2 is independently:

- (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-4}$ alkyl,
 15 (3) $-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alkyl,
 (5) $-O-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
 (6) $-OH$,
 (7) halo selected from $-F$, $-Cl$ and $-Br$,
 20 (8) $-CN$,
 (9) $-(CH_2)_{1-3}OR^a$,
 (10) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
 (11) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
 (12) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
 25 (13) $-N(R^a)_2$,
 (14) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
 (15) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
 (16) $-C_{1-4}$ alkyl- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-SO_2R^a$,
 30 (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 (19) $-O-(CH_2)_{1-4}OR^a$,
 (20) $-O-(CH_2)_{1-4}SR^a$,
 (21) $-O-(CH_2)_{1-4}NH-CO_2R^a$,
 (22) $-O-(CH_2)_{2-4}N(R^a)_2$.

88
50

- (23) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}SR^a$,
 (24) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}OR^a$,
 (25) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}N(R^a)_2$,
 (26) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}N(R^a)-C(R^a)=O$,
 5 (27) $-R^k$,
 (28) $-(CH_2)_{1-4}H$ substituted with 1 or 2 R^k groups,
 (29) $-O-R^k$,
 (30) $-O-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 (31) $-S(O)_n-R^k$,
 10 (32) $-S(O)_n-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 (33) $-O-(CH_2)_{1-4}OR^k$,
 (34) $-O-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}R^k$,
 (35) $-O-(CH_2)_{1-4}SR^k$, or
 (36) $-(CH_2)_{0-4}N(R^b)(R^k)$;

15

each of R^3 and R^4 is independently

- (1) $-H$,
 (2) halo selected from $-F$, $-Cl$ and $-Br$,
 (3) $-CN$,
 20 (4) $-OH$,
 (5) C_{1-4} alkyl,
 (6) $-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
 (7) $-O-C_{1-4}$ alkyl, or
 (8) $-O(CH_2)_{0-2}CF_3$; and

25

R^5 is

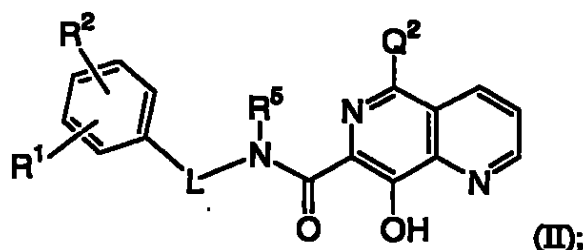
- (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-4}$ alkyl,
 (3) $-(CH_2)_{1-4}N(R^a)_2$,
 30 (4) $-(CH_2)_{1-4}CO_2R^a$,
 (5) phenyl optionally substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from halogen, C_{1-4} alkyl, $-(CH_2)_{0-2}CF_3$, $-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O(CH_2)_{0-2}CF_3$, $-S-C_{1-4}$ alkyl, $-CN$, and $-OH$, or

29
51

(6) $-(CH_2)_{1-4}$ -phenyl;

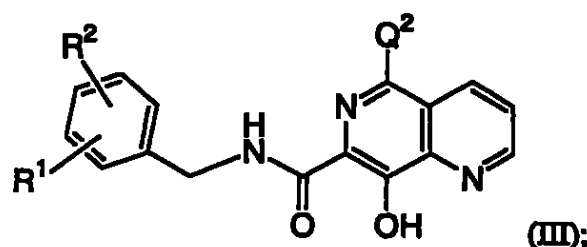
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 3. The compound according to claim 2, which is a compound of Formula (II):



10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to claim 3, which is a compound of Formula (III):



15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to claim 1, which is a compound selected from the group consisting of

- 20 N-1-(7-([(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridin-5-yl)-N-1,N-2,N-2-trimethylethanedi-
amide ;

60
52

5-(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide;

5 *N*-(4-fluorobenzyl)-5-(1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazepan-2-yl)-8-hydroxy-[1,6]naphthyridine-7-carboxamide;

N-[4-fluoro-2-(methylsulfonyl)benzyl]-8-hydroxy-5-(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide

10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15

7. A method of inhibiting HIV integrase, for preventing or treating infection by HIV, or for preventing, treating or delaying the onset of AIDS in a subject in need thereof which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

67
53

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 20757YS	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 01/42564	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/10/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12/10/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/04		
Solicitante MERCK & CO., INC. et al.		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 07/05/2002	Fecha de terminación de este reporte 04/09/2002	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828	

I. Base del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo o ser industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) del PCT; véase también el reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

En el grado en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III, arriba), lo siguiente es puntualizado:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en las reivindicaciones independientes, que han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

PATENT COOPERATION TREATY

Merck & Co. Inc.
CASO: 20757YS
PATENT DEPARTMENT
SEP 17 2002
KENNETH R. WALTON

KRW

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

DOCKETED

SEP 16 2002

GABRIEL B. CROWLEY

PAT. REG. COORD.

DOCKET
ATTORNEY

MAINTENANCE

CASE REFERENCE CLERK

OTHER

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09/09/2002

Applicant's or agent's file reference

PCT 20757YS

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 01/42564

International filing date (day/month/year)

09/10/2001

Priority date (day/month/year)

12/10/2000

Applicant

MERCK & CO., INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 20757YS	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 01/ 42564	International filing date (day/month/year) 09/10/2001	Priority date (day/month/year) 12/10/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/04		
Applicant MERCK & CO., INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07/05/2002	Date of completion of this report 04/09/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



68
57

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

66

58

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

TÍTULO DEL INVENTO

AZA-Y POLIAZA-NAFTALENIL CARBOXAMIDAS ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DEL VIH

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describen derivados de aza y poliaza-naftalenil carboxamida, con
inclusión de ciertos derivados de quinolín carboxamida y de naftiridín carboxamida.
Estos compuestos son inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores de la
10 replicación del VIH y son útiles en la prevención o el tratamiento de la infección por
el VIH y en el tratamiento del SIDA, como compuestos o sales farmacéuticamente
aceptables o como ingredientes en composiciones farmacéuticas, optativamente en
combinación con otros agentes antivirales, inmunomodulantes, antibióticos o vacunas.
También se describen métodos para la prevención, el tratamiento y la demora del
15 inicio del SIDA y métodos para la prevención o el tratamiento de la infección por el
VIH.

TÍTULO DEL INVENTO**AZA-Y POLIAZA-NAFTALENIL CARBOXAMIDAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DEL VIH****5 CAMPO DEL INVENTO**

El presente invento se ocupa de las aza y poliaza-naftalenil carboxamidas y sus sales farmacéuticamente aceptables, de su síntesis y su uso como inhibidores de la enzima integrasa del VIH. Los compuestos del presente invento incluyen 7-(carboxamido-N-sustituido)-8-hidroxi-1,6-naftiridinas, quinolinas y quinoxalinas. Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables del presente invento son útiles para prevenir o tratar la infección por el VIH y para el tratamiento del SIDA.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

15 Un retrovirus denominado virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico de la compleja enfermedad que incluye la destrucción progresiva del sistema inmune (síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SIDA) y degeneración del sistema nervioso central y periférico. Este virus se conocía previamente como LAV, HTLV-III o ARV. Una característica común de la replicación del retrovirus es la inserción de ADN proviral en el
20 genoma de la célula anfitriona por parte de la integrasa viralmente codificada, un paso necesario en la replicación del VIH en las células T linfoides y monocitoides humanas. Se cree que la integración es mediada por la integrasa en tres pasos: unión de un complejo nucleoproteico estable con secuencias de ADN viral;
25 escisión de dos nucleótidos a partir de las terminales 3' del ADN proviral lineal; unión covalente de las terminales 3' OH en receso del ADN proviral a la altura de un corte escalonado practicado en el sitio objetivo del anfitrión. El cuarto paso del proceso, la síntesis para reparar la brecha resultante, puede ser logrado por enzimas celulares.

30 La determinación de la secuencia de nucleótidos del VIH indica la presencia de un gen pol en un marco de lectura abierta [Ratner, L. y colab., Nature, 313, 277(1985)]. La homología de la secuencia de aminoácidos ofrece evidencia de que la secuencia pol codifica a la transcriptasa reversa, integrasa y una proteasa del VIH [Toh, H. y colab., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. y

colab., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. y colab., Nature, 329, 351 (1987)].

Las tres enzimas han demostrado ser esenciales para la replicación del VIH.

Se sabe que algunos compuestos antivirales que actúan como inhibidores de la replicación del VIH son agentes eficaces en el tratamiento del SIDA y de enfermedades similares, entre ellos, los inhibidores de la transcriptasa reversa como azidotimidina (AZT) y efavirenz, y los inhibidores de la proteasa como indinavir y nelfinavir. Los compuestos de este invento son inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores de la replicación del VIH. La inhibición de la integrasa *in vitro* y la replicación del VIH en células es un resultado directo de inhibir la reacción de transferencia de cadenas catalizada por la integrasa recombinante *in vitro* en las células infectadas por el VIH. La ventaja particular del presente invento es la inhibición altamente específica de la integrasa del VIH y de la replicación del VIH.

Las siguientes referencias también revisten interés como antecedentes:

Chemical Abstracts N° 33-2525 divulga la preparación de amida del ácido 5-cloro-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxílico a partir del éster metílico correspondiente.

El Abstracto Derwent N° 97-048296 es un abstracto de la Solicitud Japonesa Publicada N° 08301849. El abstracto divulga ciertos derivados carboxamida heterocíclicos. Se dice que los derivados son útiles como inhibidores del receptor de taquicinina. Se divulga específicamente a *N*-(3,5-bis(trifluorometil)bencil-1,2-dihidro-*N*,2-dimetil-1-oxo-4-pirrolidin-3-isoquinolina carboxamida.

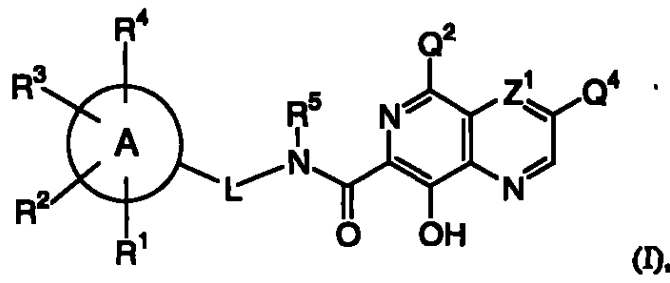
WO 98/13350 divulga ciertos derivados de la quinolina que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular. La referencia divulga también ciertos derivados de la 1,8-naftiridina, por ejemplo, los Ejemplos 53 y 54, respectivamente, describen preparaciones de 2-acetamido-5-(2-fluoro-5-hidroxi-4-metilanilino)-1,8-naftiridina y 2-amino-5-(2-fluoro-5-hidroxi-4-metilanilino)-1,8-naftiridina.

WO 99/32450 divulga derivados de 4-hidroxiquinolina-2-carboxamida que se proponen para usar en el tratamiento de infecciones causadas por el virus de herpes.

RESUMEN DEL INVENTO

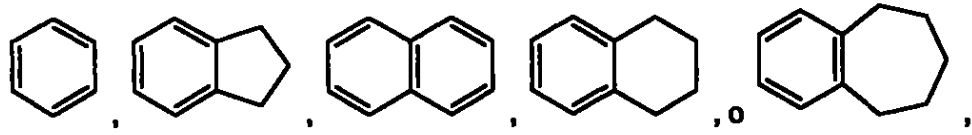
El presente invento se ocupa de aza y poliaza-naftalenil carboxamidas novedosas. Estos compuestos son útiles en la inhibición de la integrasa del VIH, la

prevención de la infección por el VIH, el tratamiento de la infección por el VIH y en la prevención, tratamiento y demora del inicio del SIDA y/o del CRS, sea como compuestos o como sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables (cuando es apropiado), o como ingredientes de una composición farmacéutica, combinados o no con otros agentes antivirales para el VIH/SIDA, antiinfectivos, inmunomodulantes, antibióticos o vacunas. Más particularmente, el presente invento incluye un compuesto de la Fórmula (I):



10 donde

A es

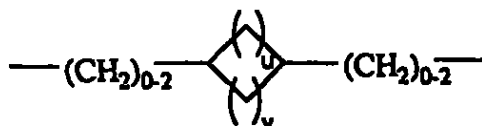


15

L es

- (i) un solo vínculo;
- (ii) $-(CH_2)_{1-3}-$, que es sustituido optativamente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, -OH, $-C_{1-4}$ -alquilo, $-O-C_{1-4}$ -alquilo, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2$ -fenilo, fenilo, bencilo, $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH(OH)$ -fenilo y $-CH(NH_2)$ -fenilo;
- (iii) $-(CH_2)_0-1-CH=CH-(CH_2)-$, que es sustituido optativamente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, -OH, $-C_{1-4}$ -alquilo y $-O-C_{1-4}$ -alquilo;
- (iv)

25



, donde u y v son, cada

uno, números enteros con un valor de 0 a 4, siempre que la suma de $u + v$ sea 1, 2, 3 ó 4; o

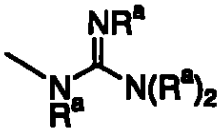
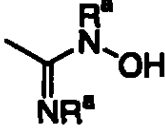
(v) una cadena que contiene heteroátomo que es $-N(R^A)-(CH_2)_1-$ 5 $-CH_2-OC(=O)-CH_2-$, o $-CH_2-C(=O)O-CH_2-$;

Z¹ es N o C-Q3;

Q^2 y Q^3 son como se define en (i) o (ii) como sigue:

10 (i) Q² es

- (1) -H,
(2) -C₁₋₄ alquilo,
(3) -C₁₋₄ fluoroalquilo,
(4) -O-C₁₋₄ alquilo,
15 (5) -O-C₁₋₄ fluoroalquilo,
(6) halo,
(7) -CN,
(8) -C₁₋₄ alquilo-OR^a,
(9) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
20 (10) -(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
(11) -(CH₂)₀₋₂SR^a,
(12) -N(R^a)₂,
(13) -C₁₋₄ alquilo -N(R^a)₂,
(14) -(CH₂)₀₋₂C(=O)N(R^a)₂,
25 (15) -G-C₁₋₆ alquilo-C(=O)N(R^a)₂, donde G es O, S, N(R^a), o
N(SO₂R^a),
(16) -N(R^a)-C(R^a)=O,
(17) -(CH₂)₁₋₃-N(R^a)-C(R^a)=O,
(18) -C(=O)-N(R^a)-(CH₂)₁₋₃-[C(=O)]₀₋₁-N(R^a)₂,
30 (19) -C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 ó 2 -OR^a,
(20) -SO₂R^a,
(21) -N(R^a)SO₂R^a,

- (22) -C₂₋₄ alquénilo,
 (23) -C₂₋₄ alquénilo-C(=O)-N(R^a)₂,
 (24) -C₂₋₃ alquínilo,
 (25) —C≡C—CH₂N(R^a)₂,
 (26) —C≡C—CH₂OR^a,
 (27) —C≡C—CH₂SR^a,
 (28) —C≡C—CH₂SO₂R^a,
 (29) ,
 (30) ,
 (31) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-SR^a,
 (32) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-OR^a,
 (33) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)₂,
 (34) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)-C(R^a)=O,
 (35) -N(R^a)-C₀₋₄ alquilo-[C(=O)]₁₋₂N(R^a)₂,
 (36) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-CO₂R^a,
 (37) -N(R^a)C(=O)N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-C(=O)N(R^a)₂,
 (38) -N(R^a)C(=O)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)₂,
 (39) -N(R^a)-SO₂-N(R^a)₂,
 (40) -R^k,
 (41) -C₁₋₄ alquilo sustituido con R^k,
 (42) -C₁₋₄ fluoroalquilo sustituido con R^k,
 (43) -C₂₋₅ alquénilo-R^k,
 (44) -C₂₋₅ alquínilo-R^k,
 (45) -O-R^k,
 (46) -O-C₁₋₄ alquilo-R^k,
 (47) -S(O)_n-R^k,
 (48) -S(O)_n-C₁₋₄ alquilo-R^k,
 (49) -O-C₁₋₄ alquilo-OR^k,
 (50) -O-C₁₋₄ alquilo-O-C₁₋₄ alquilo-R^k,
 (51) -O-C₁₋₄ alquilo-S(O)_nR^k,

- (52) $-N(R^c)-R^k$,
 (53) $-N(R^c)-C_{1-4}$ alquilo sustituido con uno o dos grupos R^k ,
 (54) $-N(R^c)-C_{1-4}$ alquilo- OR^k ,
 (55) $-C(=O)-R^k$,
 5 (56) $-C(=O)N(R^a)-R^k$,
 (57) $-N(R^a)C(=O)-R^k$,
 (58) $-C(=O)N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- R^k , o
 (59) $-N(R^a)-C_{0-4}$ alquilo- $S(O)_nR^k$;
- 10 Q^3 es
 (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
 (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 15 (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (6) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
 (7) $-CN$,
 (8) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a , o
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con R^k ; o
- 20 (ii) alternativamente, Q^2 y Q^3 conjuntamente con los átomos de carbono a que están vinculados y el anillo fundido de átomo de carbono vinculado en el medio, forman un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, donde el heterociclo contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre y
 25 donde el heterociclo es optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de
 (1) $-C_{1-4}$ alquilo,
 (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 30 (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (6) halo,
 (7) $-CN$,
 (8) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo- $S(O)_nR^a$,

- 5
- (10) $-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 - (11) $-C_{1-4}$ alquilo- $C(=O)-N(R^a)_2$,
 - (12) $-C_{1-4}$ alquilo- CO_2R^a ,
 - (13) oxo,
 - (14) $-R^k$ y
 - (15) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con R^k ;

Q^4 es:

- 10
- (1) $-H$,
 - (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
 - (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 - (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 - (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 - (6) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
- 15
- (7) $-CN$,
 - (8) $-C_{1-6}$ alquilo- OR^a ,
 - (9) $-N(R^a)_2$, o
 - (10) $-C_{1-6}$ alquilo $-N(R^a)_2$;

20 cada uno de R^1 y R^2 es independientemente:

- 25
- (1) $-H$,
 - (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
 - (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 - (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 - (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 - (6) $-OH$,
 - (7) halo,
 - (8) $-CN$,
 - (9) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
- 30
- (10) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
 - (11) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
 - (12) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
 - (13) $-N(R^a)_2$,
 - (14) $-C_{1-4}$ alquilo $N(R^a)_2$,

- (15) $-(CH_2)_0-2C(=O)N(R^a)_2$,
 (16) $-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-SO_2R^a$,
 (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 5 (19) $-O-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (20) $-O-C_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
 (21) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $NH-CO_2R^a$,
 (22) $-O-C_{2-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (23) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
 10 (24) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (25) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (26) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (27) $-R^k$,
 (28) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con 1 ó 2 R^k grupos,
 15 (29) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo sustituido con 1 ó 2 R^k grupos,
 (30) $-O-R^k$,
 (31) $-O-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 (32) $-S(O)_n-R^k$,
 (33) $-S(O)_n-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 20 (34) $-O-C_{1-4}$ alquilo- OR^k ,
 (35) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $O-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 (36) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $S(O)_nR^k$, o
 (37) $-C_{0-4}$ alquilo- $N(R^b)(R^k)$;
- 25 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente
- (1) $-H$,
 (2) halo,
 (3) $-CN$,
 (4) $-OH$,
 30 (5) C_{1-4} alquilo,
 (6) C_{1-4} fluoroalquilo,
 (7) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 (8) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,

- 5
- R⁵ es**
- (10) -O-C₁₋₄ alquilo-OR^a,
 (11) -O-C₁₋₄ alquilo-SR^a,
 (12) -O-C₁₋₄ alquilo-NH-CO₂R^a, o
 (13) -O-C₂₋₄ alquilo-N(R^a)₂;
- 10
- (1) -H,
 (2) -C₁₋₄ alquilo, optativamente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -N(R^a)₂ y -CO₂R^a;
- 15
- (3) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH, o
 (4) -C₁₋₄ alquilo sustituido con fenilo;

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

cada R^b es independientemente:

- 20
- (1) -H,
 (2) -C₁₋₄ alquilo,
 (3) -C₁₋₄ fluoroalquilo,
 (4) -R^k,
 (5) -C₁₋₄ alquilo-R^k,
- 25
- (6) -S(O)_n-R^k, o
 (7) -C(=O)-R^k;

cada R^c es independientemente

- 30
- (1) -H,
 (2) -C₁₋₄ alquilo,
 (3) -C₁₋₄ alquilo sustituido con -N(R^a)₂, o
 (4) -C₁₋₄ alquil-fenilo, donde el fenilo es optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a

partir de halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH;

cada R^k es independientemente:

- 5 (1) arilo seleccionado a partir de fenilo y naftilo, donde arilo no es sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 10 (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
(c) C₁₋₆ fluoroalquilo,
(d) -O-C₁₋₆ alquilo,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) fenilo,
(g) -S-C₁₋₆ alquilo,
15 (h) -CN,
(i) -OH,
(j) feniloxi, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 20 (i) halógeno,
(ii) C₁₋₆ alquilo,
(iii) C₁₋₆ fluoroalquilo y
(iv) -OH,
(k) -N(R^a)₂,
25 (l) -C₁₋₆ alquilo-N(R^a)₂,
(m) -R^t,
(p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ y
(q) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a;
- (2) -C₃₋₇ cicloalquilo, no sustituido o sustituido con 1 a 3
- 30 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
(c) -O-C₁₋₆ alquilo,
(d) C₁₋₆ fluoroalquilo,

- (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (f) -CN,
 (h) fenilo y
 (j) -OH;
- 5 (3) -C₃₋₇ cicloalquilo fundido con un anillo fenilo, no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
 (b) C₁₋₆ alquilo,
 (c) -O-C₁₋₆ alquilo,
 10 (d) C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (f) -CN y
 (g) -OH;
- (4) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1
 15 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heteroaromático no es sustituido o es sustituido en nitrógeno o carbono con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
 (b) C₁₋₆ alquilo,
 20 (c) C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (d) -O-C₁₋₆ alquilo,
 (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (f) fenilo,
 (g) -S-C₁₋₆ alquilo,
 25 (h) -CN,
 (i) -OH,
 (j) feniloxi, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 30 (i) halógeno,
 (ii) C₁₋₆ alquilo,
 (iii) C₁₋₆ fluoroalquilo y
 (iv) -OH,
 (k) -N(R^a)₂.

- (l) $-C_{1-6}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (m) $-R^t$,
 (n) oxo,
 (o) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ y
 5 (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$;
- (5) un anillo heterocíclico saturado, de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heterocíclico no es sustituido o es sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 10 (a) halógeno,
 (b) C_{1-6} alquilo,
 (c) $-O-C_{1-6}$ alquilo,
 (d) C_{1-6} fluoroalquilo,
 (e) $-O-C_{1-6}$ fluoroalquilo,
- 15 (f) $-CN$,
 (g) oxo,
 (h) fenilo
 (i) bencilo,
 (j) feniletilo,
- 20 (k) $-OH$,
 (l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,
 (m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
 (n) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,
 (o) $-N(R^a)-CO_2R^a$,
- 25 (p) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,
 (q) $-N(R^a)_2$,
 (r) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
 (s) $-(CH_2)_{1-3}-OR^a$,
 (t) $-(CH_2)_{0-3}CO_2R^a$,
- 30 (u) $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{1-3}-OR^a$,
 (v) $-SO_2R^a$,
 (w) $-SO_2N(R^a)_2$,
 (x) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)O(CH_2)_{1-2}CH=CH_2$,
 (y) $-R^t$,

- (z) $-(CH_2)_0-3C(=O)R^t$,
 (aa) $-N(R^a)R^t$ y
 (bb) $-(CH_2)_1-3R^t$; o
- (6) un anillo heterobifclico de 8 a 10 miembros que contiene de 1
 5 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y
 azufre, donde el anillo heterobifclico es saturado o no saturado y no es sustituido o es
 sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
 (b) C_{1-6} alquilo,
 10 (c) $-O-C_{1-6}$ alquilo,
 (d) C_{1-6} fluoroalquilo,
 (e) $-O-C_{1-6}$ fluoroalquilo,
 (f) $-CN$,
 (g) $=O$ y
 15 (h) $-OH$;

R^t es naftilo o un anillo heteromonocflico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4
 átomos de nitrógeno, donde el anillo heteromonocflico es saturado o no saturado y
 donde el naftilo o el anillo heteromonocflico no es sustituido o es sustituido con 1 a 4
 20 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, C_{1-4}
 alquilo y $-O-C_{1-4}$ alquilo; y

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

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la quinta realización, el compuesto de Fórmula (I) es
 como se acaba de definir, excepto que la parte (i) de la definición de Q^2 no incluye
 (59) $-N(R^a)-C_{0-4}$ alquilo- $S(O)_nR^k$.

30

El presente invento incluye también composiciones farmacéuticas que
 contienen un compuesto del presente invento y métodos para preparar dichas
 composiciones farmacéuticas. El presente invento incluye también métodos para el
 tratamiento del SIDA, métodos para demorar el inicio del SIDA, métodos para

prevenir el SIDA, métodos para prevenir la infección por el VIH y métodos para tratar la infección por el VIH.

Otras realizaciones, aspectos y características del presente invento se describen en más detalle o se volverán evidentes a partir de la descripción siguiente, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

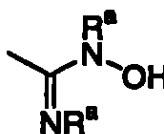
El presente invento incluye las aza y poliaza-naftalenil carboxamidas de la Fórmula (I) anterior. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores de la integrasa del VIH.

Una segunda realización del invento es un compuesto de la Fórmula (I), donde

Z^1 es CH ;

Q^2 es

- (1) $-H$,
- (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
- (3) $-(CH_2)_0-2CF_3$,
- (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
- (5) $-O-(CH_2)_0-2CF_3$,
- (6) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
- (7) $-CN$,
- (8) $-(CH_2)_1-3OR^a$,
- (9) $-(CH_2)_0-2C(=O)R^a$,
- (10) $-(CH_2)_0-2CO_2R^a$,
- (11) $-(CH_2)_0-2SR^a$,
- (12) $-N(R^a)_2$,
- (13) $-(CH_2)_1-3N(R^a)_2$,
- (14) $-(CH_2)_0-2C(=O)N(R^a)_2$,
- (15) $-G-(CH_2)_1-2-C(=O)N(R^a)_2$, donde G es O , S , $N(R^a)$, o $N(SO_2R^a)$,
- (16) $-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (17) $-(CH_2)_1-2-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (18) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_1-3-[C(=O)]_0-1-N(R^a)_2$,

- (19) $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{H}$ sustituido con 1 ó 2 $-\text{OR}^a$,
 (20) $-\text{SO}_2\text{R}^a$,
 (21) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^a$,
 (22) $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 5 (23) $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{OR}^a$,
 (24) $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{SR}^a$,
 (25) $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^a$,
 (26) ,
 10 (27) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{SR}^a$,
 (28) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OR}^a$,
 (29) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 (30) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{R}^a)=\text{O}$,
 (31) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{0-2}-[\text{C}(=\text{O})]_{1-2}-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 (32) $-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}^a$,
 15 (33) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 (34) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 (35) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 (36) $-\text{R}^k$,
 (37) $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{R}^k$,
 20 (38) $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{R}^k$,
 (39) $-\text{O}-\text{R}^k$,
 (40) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^k$,
 (41) $-\text{N}(\text{R}^c)-\text{R}^k$,
 (42) $-\text{N}(\text{R}^c)-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{H}$ sustituido con uno o dos grupos R^k ,
 25 (43) $-\text{N}(\text{R}^c)-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OR}^k$,
 (44) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$,
 (45) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^k$,
 (46) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$, o
 (47) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{R}^k$; y
 30 (48) $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^k$;

Q^4 es $-\text{H}$;

cada uno de R¹ y R² es independientemente:

- | | | |
|----|------|--|
| | (1) | -H, |
| | (2) | -C ₁₋₄ alquilo, |
| 5 | (3) | -(CH ₂) ₀₋₂ CF ₃ , |
| | (4) | -O-C ₁₋₄ alquilo, |
| | (5) | -O-(CH ₂) ₀₋₂ CF ₃ , |
| | (6) | -OH, |
| | (7) | halo seleccionado a partir de -F, -Cl y -Br, |
| 10 | (8) | -CN, |
| | (9) | -(CH ₂) ₁₋₃ OR ^a , |
| | (10) | -(CH ₂) ₀₋₂ C(=O)R ^a , |
| | (11) | -(CH ₂) ₀₋₂ CO ₂ R ^a , |
| | (12) | -(CH ₂) ₀₋₂ SR ^a , |
| 15 | (13) | -N(R ^a) ₂ , |
| | (14) | -(CH ₂) ₁₋₃ N(R ^a) ₂ , |
| | (15) | -(CH ₂) ₀₋₂ C(=O)N(R ^a) ₂ , |
| | (16) | -C ₁₋₄ alquilo-N(R ^a)-C(R ^a)=O, |
| | (17) | -SO ₂ R ^a , |
| 20 | (18) | -N(R ^a)SO ₂ R ^a , |
| | (19) | -O-(CH ₂) ₁₋₄ OR ^a , |
| | (20) | -O-(CH ₂) ₁₋₄ SR ^a , |
| | (21) | -O-(CH ₂) ₁₋₄ NH-CO ₂ R ^a , |
| | (22) | -O-(CH ₂) ₂₋₄ N(R ^a) ₂ , |
| 25 | (23) | -N(R ^a)-(CH ₂) ₁₋₄ SR ^a , |
| | (24) | -N(R ^a)-(CH ₂) ₁₋₄ OR ^a , |
| | (25) | -N(R ^a)-(CH ₂) ₁₋₄ N(R ^a) ₂ , |
| | (26) | -N(R ^a)-(CH ₂) ₁₋₄ N(R ^a)-C(R ^a)=O, |
| | (27) | -R ^k , |
| 30 | (28) | -(CH ₂) ₁₋₄ H sustituido con 1 ó 2 grupos R ^k , |
| | (29) | -O-R ^k , |
| | (30) | -O-(CH ₂) ₁₋₄ R ^k , |
| | (31) | -S(O) _n -R ^k , |
| | (32) | -S(O) _n -(CH ₂) ₁₋₄ R ^k , |

- (33) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OR}^k$,
 (34) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{R}^k$,
 (35) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{SR}^k$, o
 (36) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^k)$;

5

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente

- (1) $-\text{H}$,
 (2) halo seleccionado a partir de $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ y $-\text{Br}$,
 (3) $-\text{CN}$,
 10 (4) $-\text{OH}$,
 (5) C_{1-4} alquilo,
 (6) $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$,
 (7) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, o
 (8) $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$; y

15

R^5 es

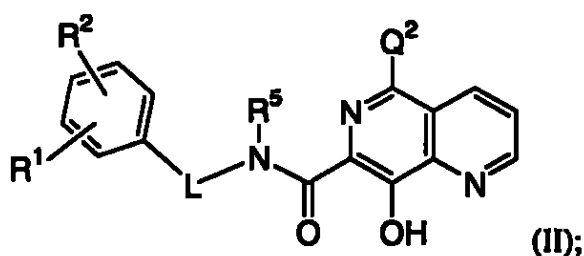
- (1) $-\text{H}$,
 (2) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo,
 (3) $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{R}^a)_2$,
 20 (4) $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CO}_2\text{R}^a$,
 (5) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-4}
 alquilo, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$, $-\text{S}-$
 C_{1-4} alquilo, $-\text{CN}$ y $-\text{OH}$, o
 25 (6) $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -fenilo;

y todas las otras variables son como se definió originalmente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

30

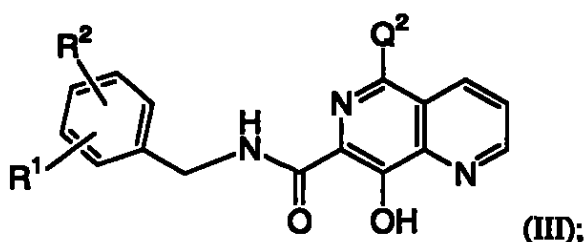
Una tercera realización del presente invento es compuestos de Fórmula
 (II):



donde cada una de las variables es como se definió originalmente o como se definió en la segunda realización, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

Una primera clase del presente invento es compuestos de la Fórmula (III):



donde cada una de las variables es como se definió originalmente o como se definió en las realizaciones previas, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

10

Ejemplos de compuestos del invento incluyen compuestos seleccionados a partir del grupo que comprende

15 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

N-(2,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

N-[(1R,S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

20

N-[2-(3-clorofenil)etil]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

N-[2-(2-clorofenil)etil]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

- N-[2-(1,1'-bifenil-4-il)etil]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8-hidroxi-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 8-hidroxi-N-(3-fenilpropil)-1,6-naftiridina-7-carboxamida;
- N-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 10 8-hidroxi-N-fenil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8 N-(2-chlorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 N-bencil-8-hidroxi-N-metil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8-hidroxi-N-(1-metil-1-feniletil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8-hidroxi-N-(2-feniletil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 8-hidroxi-N-(1-naftilmetil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-bencil-8-hidroxi-N-fenil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 N-(3-clorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(4-clorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- Etanoato de metil (2S)-{[(8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-il)carbonil]amino} (fenil);
- 30 Glicinato de etil N-bencil-N-[(8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-il)carbonilo];
- N-bencil-8-hidroxi-N-(2-feniletil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

- N-(1,2-difeniletil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 N-bencil-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(2-anilinetil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(2,2-difeniletil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 10 N-(3,3-difenilpropil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(2-cloro-6-fenoxibencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 Etanoato de metil (2R)-{[(8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-il)carbonil]amino} (fenilo);
- 8-hidroxi-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 8-hidroxi-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a][7]anulen-6-ilmetil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8-hidroxi-N-[2-(1-naftilamino)etil]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8-hidroxi-N-[(1R)-1-feniletil]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 8-hidroxi-N-[(1S)-1-feniletil]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8-hidroxi-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-[2-(4-clorofenil)etil]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

- 8-hidroxi-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietyl]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-[(1R)-1-bencil-2-hidroxietyl]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 10 5-cloro-N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-piperidin-1-il-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-fenil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(1H-imidazol-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-morfolin-4-il-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 (+)-8-hidroxi-N-[(*cis*)-3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,6-naftiridin-7-carboxamida
- 5-bromo-N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 N-(bencilo)-8-hidroxi-5-fenil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-8-hidroxi-5-fenil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 8-hidroxi-N-(1-naftilmetil)-5-fenil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 N-(2,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-fenil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3-clorobencil)-8-hidroxi-5-fenil-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

- N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-fenoxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(4-metilpiperacin-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5-(4-bencilpiperacin-1-il)-N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 10 N-(3,5-diclorobencil)-5-{4-[2-(formilamino)etil]piperacin-1-il}-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(4-piridin-2-ilpiperacin-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 5-anilino-N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-5-{[3-(formilamino)propil]amino}-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 N-(3,5-diclorobencil)-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[(2-morfolin-4-ilet)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 5-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]-N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

- N-(3,5-diclorobencil)-5-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 Ácido 8-hidroxi-5-fenilsulfanil-[1,6]naftiridin-7-carboxílico 3,5-diclorobencilamida;
- Ácido 5-bencenesulfonil-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxílico 3,5-diclorobencilamida;
- 10 Carbamato terc-butílico de 1-(7-([(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)pirrolidin-3-ilo;
- Trifluoroacetato de 5-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5-[3-(acetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 N-(3,5-diclorobencil)-5-(4-formilpiperacina-1-il)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 1-(7-([(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)piperacina;
- Ácido 8-hidroxi-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-[1,6]naftiridin-7-carboxílico 3,5-diclorobencilamida;

1-(7-([(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)-4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)piperacina;

5 Acido 8-hidroxi-5-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-[1,6]naftiridin-7-carboxílico 3,5-dicloro-bencilamida;

N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-tiomorfolin-4-il-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

10 5-[3-(aminocarbonil)piperidin-1-il]-*N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

1-(7-([(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)-4-(2-feniletíl)piperacina;

15 4-[(7-([(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)amino]piridina;

5-[(ciclopropilmetil)amino]-*N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

20 *N*-(3,5-diclorobencil)-5-{[2-(formilamino)etil]amino}-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

25 2-[(7-([(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)amino]etanamina;

N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[(2-metoxietil)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

30 *N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-{[2-(metiltio)etil]amino}-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

1-{2-[(7-([(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)amino]etil}pirrolidina;

- 1 *N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 3-{2-[(7-[(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)amino]etil}piridina;
- 5
- 1-{3-[(7-[(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)amino]propil}-1*H*-imidazolina;
- 10
- 1-{3-[(7-[(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)amino]propil}pirrolidina;
- 1-(2-aminoetil)-4-(7-[(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)piperacina;
- 15
- N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[(2-fenoxietil)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20
- 2-[bencil(7-[(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)amino]etanamina;
- 1-{3-[(7-[(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)amino]propil}-4-metilpiperacina;
- 25
- Mezcla 1:1 de 1-(7-[(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina y 3-(7-[(3,5-diclorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
- 30
- N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-{[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]amino}-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

- N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 *N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(((2*R*)-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-((5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 10 2-(7-(((3,5-diclorobencil)amino)carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)octahidropirrol[1,2-*a*]piracina;
- N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]-1,6-naftiridin-7-carboxamida
- 15 2-{2-[(7-(((3,5-diclorobencil)amino)carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)(metil)amino]etil}piridina;
- N*-(3,5-diclorobencil)-5-(dimetilamino)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 Ácido 8-Hidroxi-5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-[1,6]naftiridin-7-carboxílico 3,5-dicloro-bencilamida;
- N*-(3,5-difluorobencil)-8-hidroxi-5-(metilsulfonil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 5-ciano-*N*-(2,3-dimetoxibencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-tien-2-il-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 Ácido 8-hidroxi-5-fenilsulfanil-[1,6]naftiridin-7-carboxílico 2-metilsulfanilbencilamida;
- N*-(2,3-dimetoxibencil)-8-hidroxi-5-(metilsulfonil)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[(2-hidroxietyl)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-(propilamino)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[(1H-imidazol-4-ilet)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 10 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[(3-fenilprop-1-il)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[4-(piridin-2-ilmetil)piperacin-1-il]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N-(3,5-diclorobencil)-8-hidroxi-5-[(2-morfolin-4-il-2-piridin-3-ilet)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 N-(2,3-dimetoxibencil)-5-{[4-(dimetilamino)fenil]tio}-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- Acido 8-hidroxi-6-metil-[1,6]naftiridin-7-carboxilico 3,5-dicloro-bencilamida;
- 25 Acido 8-hidroxi-6-metil-[1,6]naftiridin-7-carboxilico 4-fluoro-bencilamida;
- 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 1-(7-{[(4-fluorobencil)amino]carbonil}-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)-4-metilpiperacina;
- 1-(7-{[(4-fluorobencil)amino]carbonil}-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)piperacina;

- bencil 8-hidroxiquinolina-7-carboxamida;
- 1-metil-3-fenilpropil 8-hidroxiquinolina-7-carboxamida;
- 5 2-fenilciclopropil 8-hidroxiquinolina-7-carboxamida;
- 1-indanil 8-hidroxiquinolina-7-carboxamida;
N-[(2E)-3-fenil-2-propenil] 8-hidroxiquinolina-7-carboxamida;
- 10 Bencil 8-hidroxiquinolina-7-carboxamida;
- 5-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil](metil)amino]-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 N-1-(7-[[4-(4-fluorobencil)amino]carbonil]-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il)-N-1-,N-2-,N-2-trimetiletanediáamida ;
- N-(4-fluorobencil)-5-(2,6-dioxohexahidropirimidin-4-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 20 5-(1,3-dimetil-2,6-dioxohexahidro-4-pirimidinil)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi[1,6]-naftiridin-7-carboxamida;
- 5-(1-metil-2,6-dioxohexahidro-4-pirimidinil)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi[1,6]-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 5-(3-metil-2,6-dioxohexahidro-4-pirimidinil)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi[1,6]-naftiridin-7-carboxamida;
- 5-(3-metil-2,6-dioxohexahidro-4-pirimidinil)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi[1,6]-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-(5-oxo-1,4-tiacepan-7-il)[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-(1-oxido-5-oxo-1,4-tiacepan-7-il)-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;

- N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-(1,1-dioxido-5-oxo-1,4-tiacepan-7-il)[1,6]-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 *N*-(4-fluorobencil)-5-{[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]sulfanil}-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoethoxi]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 10 *N*-(4-fluorobencil)-5-{[2-(dimetilamino)-2-oxoetil](metilsulfonil)amino}-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-5-[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 15 *N*-(4-fluorobencil)-5-[(1*E*)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-propenil]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-5-[2-(3-oxo-1-piperacini)etil]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 20 *N*-(4-fluorobencil)-5-[2-(2-oxo-1-imidazolidinil)etil]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 25 *N*-(4-fluorobencil)-5-[2-(2-oxo-1-piperacini)etil]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 5-(1,1-dioxido-1,2-tiacinan-2-il)-*N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 5-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-*N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

- N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-[metil(metilsulfonil)amino]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5 *S*-[acetil(metil)amino]-*N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 5-[[((dimetilamino)carbonil)](metil)amino]-*N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 10 *N*-(4-fluorobencil)-6-hidroxi-3-metil-1-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirimido[4,5,6-*de*]-1,6-naftiridin-5-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-tiomorfolin-4-il-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 *S*-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-*N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-(4-metil-3-oxopiperacin-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 1-(7-([4-fluorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-5-il-*L*-prolinamida;
- N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 *N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N*-7-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-*N* 5, *N* 5-dimetil-1,6-naftiridin-5,7-dicarboxamida;
- 30 *N* 7-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-*N* 5-isopropil-*N* 5-metil-1,6-naftiridin-5,7-dicarboxamida;
- N* 7-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-*N* 5-(2-morfolin-4-iletil)-1,6-naftiridin-5,7-dicarboxamida;

- N* 5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-*N* 7-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-*N* 5-metil-1,6-naftiridin-5,7-dicarboxamida;
- 5 *N*-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxido-4-oxo-1,2,5-tiadiacepan-2-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxido-5-metil-4-oxo-1,2,5-tiadiacepan-2-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 10 *N*-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxido-5-etil-4-oxo-1,2,5-tiadiacepan-2-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxido-1,5,2-ditiacepan-2-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 15 *N*-(4-fluorobencil)-5-(1,1,5,5-tetraoxido-1,5,2-ditiacepan-2-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-5-(1,4-dimetil-7-oxo-1,4-diacepan-5-il)-8-hidroxi-[1,6]-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 *N*-(4-fluorobencil)-5-(1-metil-7-oxo-1,4-diacepan-5-il)-8-hidroxi-[1,6]-naftiridin-7-carboxamida;
- 25 *N*-(4-fluorobencil)-5-(7-oxo-1,4-diacepan-5-il)-8-hidroxi-[1,6]-naftiridin-7-carboxamida
- N*-(4-fluorobencil)-5-[4-(metilsulfonil)tiomorfolin-2-il]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 30 *N*-(4-fluorobencil)-5-[4-(metilsulfonil)-1-oxidotiomorfolin-2-il]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;

- N*-(4-fluorobencil)-5-[4-(metilsulfonil)-1,1-dioxidotiormofolin-2-il]-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 5 *N*-(4-fluorobencil)-5-(2-acetil-1-metilpirazolidin-3-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiacepan-2-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridin-7-carboxamida;
- 10 *N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-[5-(metilsulfonil)-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiacepan-2-il]-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5(6-metil-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiacinan-2il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 15 *N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-{metil[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]amino}-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- N*-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]-8-hidroxi-5-{metil[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]amino}-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 20 *N*-7-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]-8-hidroxi-*N*-5,*N*-5-dimetil-1,6-naftiridin-5,7-dicarboxamida;
- 25 *N*-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]-8-hidroxi-5-(1,1-dioxido-1,2-tiacinan-2-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida
- N*-(2-(metilsulfonil)bencil)-5-(1,1-dioxido-1,2-tiacinan-2-il)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;
- 30 *N*-(2-[(dimetilaminosulfonil]-4-fluorobencil)-5-(1,1-dioxido-1,2-tiacinan-2-il)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

Otras realizaciones del presente invento incluyen las siguientes:

(a) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 (b) La composición farmacéutica de (a), que comprende además al menos un agente antiviral seleccionado a partir del grupo que comprende inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH.

15 (c) Un método para inhibir la integrasa del VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

(d) Un método para la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

20 (e) El método de (d), donde el compuesto de Fórmula (I) es administrado en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antiviral seleccionado a partir del grupo que comprende inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH.

25 (f) Un método para la prevención, el tratamiento o la demora del inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

30 (g) El método de (f), donde el compuesto es administrado en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente antiviral seleccionado a partir del grupo que comprende inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH

(h) Un método para inhibir la integrasa del VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de (a) o (b).

(i) Un método para la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de (a) o (b).

(j) Un método para la prevención, el tratamiento o la demora del inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de (a) o (b).

Otras realizaciones adicionales del presente invento incluyen las siguientes:

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

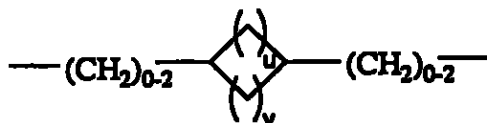
(l) Una combinación útil para inhibir la integrasa del VIH, para el tratamiento o la prevención de la infección por el VIH o para la prevención, el tratamiento o la demora del inicio del SIDA, que es una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente para el tratamiento de la infección por el VIH /SIDA, seleccionado a partir del grupo que comprende agentes antivirales contra el VIH/SIDA, inmunomodulantes y agentes antiinfectivos.

(m) La combinación de (l), donde el agente para el tratamiento de la infección por el VIH /SIDA es un compuesto antiviral seleccionado a partir del grupo que comprende inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH.

Otras realizaciones del invento incluyen las composiciones farmacéuticas y métodos establecidos en (a)-(j) antes y las composiciones y combinaciones establecidas en (k)-(m), donde el compuesto empleado es un compuesto de una de las realizaciones, clases o aspectos de compuestos descritos antes. En todas estas realizaciones, el compuesto puede usarse optativamente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en este documento, el término "C₁₋₆ alquilo" (o "C_{1-C6} alquilo") significa grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono e incluyen todos los isómeros hexil alquilos y pentil alquilos así como n-, iso-, sec- y t-butil, n- e isopropil, etil y metil alquilos. "C₁₋₄ alquilo" significa n-, iso-, sec- y t-butil, n- e isopropil, etil y metil alquilo.

El término "C₀", como se emplea en las expresiones tales como "C₀₋₆ alquilo", significa un vínculo covalente directo. En forma similar, cuando un número entero que define la presencia de un cierto número de átomos de anillo en un grupo cíclico es igual a cero, ello significa que los átomos del anillo adyacente al mismo, en el grupo cíclico, se encuentran conectados directamente por un vínculo. Por ejemplo, cuando L es



donde u y v son, individualmente, números enteros con un valor de 0 a 4, siempre que la suma de u + v sea 1, 2, 3 ó 4, L tiene la siguiente estructura, cuando u es 1 y v es

10 cero:



El término "C₂₋₅ alquenilo" (o "C_{2-C5} alquenilo") significa grupos alquenilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 5 átomos de carbono e incluyen todos los isómeros pentenilo así como 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y etenilo (o vinilo). Términos similares, tales como "C₂₋₃ alquenilo" tienen un significado análogo.

El término "C₂₋₅ alquinilo" (o "C_{2-C5} alquinilo") significa grupos alquinilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 5 átomos de carbono e incluye todos los isómeros pentinilo así como 1-butenilo 2-butenilo 3-butenilo 1-propinilo, 2-propinilo y etinilo (o acetilenilo). Términos similares, tales como "C₂₋₃ alquinilo" tienen un significado análogo.

El término "C₃₋₇ cicloalquilo" (o "C_{3-C7} cicloalquilo") significa un anillo cíclico de un alcano, que tiene de tres a siete átomos totales de carbono (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo). El término "C₃₋₆ cicloalquilo" se refiere a un anillo cíclico seleccionado a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Términos tales como "C_{3-C5} cicloalquilo" tienen un significado análogo.

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

El término "tío" (también conocido como "tioxo") significa azufre divalente, es decir, =S.

El término "C₁₋₆ haloalquil" (que también puede referirse como alternativa, como "C₁₋₆ haloalquilo" o "C₁₋₆ alquilo halogenado") significa un grupo alquilo C₁ a C₆ lineal o ramificado como se definió antes, con uno o más halógenos sustituyentes. El término "C₁₋₄ haloalquilo" tiene un significado análogo.

5 El término "C₁₋₆ fluoroalquilo" (que también puede referirse como alternativa, como "C₁₋₆ fluoroalquilo" o "C₁₋₆ alquilo fluorado") significa un grupo alquilo C₁ a C₆ lineal o ramificado, como se definió antes, con uno o más fluoros sustituyentes. El término "C₁₋₄ fluoroalquilo" (o "C₁₋₄ fluoroalquilo" o "C₁₋₄ alquilo fluorado") tiene un significado análogo. Los ejemplos representativos
10 de fluoroalquilos adecuados incluyen la serie (CH₂)₀₋₄CF₃ (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.), 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoroisopropilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo y perfluorohexilo.

El término "arilo" se refiere a sistemas aromáticos de anillos mono y
15 poli-carbocíclicos, donde los anillos carbocíclicos individuales en el sistema de polianillos pueden estar fundidos o vinculados entre sí mediante un solo vínculo. Los grupos arilo adecuados incluyen, entre otros, fenilo, naftilo y bifenilenilo.

El término "heterociclo" (y sus variaciones, tales como "heterocíclico" o "heterociclilo") se refieren ampliamente a un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros,
20 sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros o a un sistema de anillo tricíclico de 11 a 16 miembros, cualquiera de cuyos anillos está saturado o no saturado y que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionado a partir de N, O y S y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar optativamente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar optativamente cuaternizado. El anillo
25 heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, siempre que la unión dé lugar a la creación de una estructura estable. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo del anillo, sea éste un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que ello dé lugar a una estructura química estable. Ejemplos representativos de
30 heterocíclicos incluyen piperidinilo, piperacinilo, acepinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolinilo, piridilo (o piridinilo), piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinoxazolinilo, isotiazolidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

bencimidazolilo, tiadazolilo, benzopiraniilo, benzotiazolilo, benzoazolilo, furilo (o furaniilo), tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), tetrahidrofuranilo, tienilo (alternativamente tiofenilo), benzotiofenilo, oxadiazolilo y benzo-1,3-dioxaciclopentilo (alternativamente, 1,3-benzodioxolilo). Ejemplos representativos de compuestos heterocíclicos también incluyen los siguientes compuestos bicíclicos: indolilo, benzotriazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, dihidroimidazo[4,5-b]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, dihidropirazolo[4,3-c]piridinilo, tetrahidropirazolo[4,3-c]piridinilo, pirrolo[1,2-a]piracinilo, dihidropirrolo[1,2-a]piracinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]piracinilo, octahidropirrolo[1,2-a]piracinilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo e isocromanilo.

Ejemplos representativos de compuestos heterocíclicos también incluyen los siguientes compuestos monocíclicos saturados: hexahidropirimidinilo, tiacinanilo (por ejemplo, 1,2-tiacinanilo, también nombrado tetrahidro-1,2-tiacinilo), tiacepanilo (por ejemplo, 1,4-tiacepanilo, también nombrado hexahidro-1,4-tiacepinilo), acepanilo (también nombrado hexahidroacepinilo), tiadiacepanilo (por ejemplo, 1,2,5-tiadiacepanilo), ditiacepanilo (por ejemplo, 1,5,2,-ditiacepanilo), diacepanilo (por ejemplo, 1,4-diacepanilo) y tiadiacinanilo (por ejemplo, 1,2,6-tiadiacinanilo).

El término "heteromonociclo" (y sus variaciones tales como "heteromonociclilo" o "heteromonocíclico") se refiere a un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros, que está saturado o no saturado y que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar optativamente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar optativamente cuaternizado. El anillo heteromonocíclico puede estar vinculado con cualquier heteroátomo o átomo de carbono, siempre que la vinculación dé lugar a la creación de una estructura estable. Ejemplos representativos de compuestos monoheterocíclicos se divulgaron antes.

El término "anillo heteroaromático" se refiere a un heterociclo monocíclico como se definió antes, que es un heterociclo aromático. Ejemplos representativos de compuestos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, tienilo (o tiofenilo), tiazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo.

A menos que se indique expresamente lo contrario, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o completamente insaturado. Por ejemplo, un "c₆ carbociclo monocíclico insaturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno.

5 El presente invento también incluye un compuesto del presente invento para usar en (a) la inhibición de la proteasa del VIH, (b) la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH o (c) la prevención, el tratamiento o la demora del inicio del SIDA o del CRS. El presente invento incluye también el uso de un compuesto del presente invento, como se describió antes, como un medicamento para (a) la
10 inhibición de la integrasa del VIH, (b) la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH o (c) la prevención, el tratamiento o la demora del inicio del SIDA o del CRS.

Los compuestos del presente invento pueden tener centros asimétricos y pueden ocurrir, excepto cuando se especifica lo contrario, como mezclas de
15 estereoisómeros o como diastereómeros individuales o como enantiómeros, con todas las formas isómeras siendo incluidas en el presente invento.

Cuando ocurre cualquier variable (por ejemplo, R^a, R^b, R^c, R^k, etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I o en cualquier otra fórmula que ilustre y describa compuestos del invento, su definición en cada caso es
20 independiente de su definición en todas las otras ocurrencias. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El término "sustituido" (por ejemplo, como en "anillo fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes ...") incluye mono y polisustitución con
25 un sustituto mencionado hasta el punto de que tal sustitución individual y múltiple sea químicamente permitida. Por ejemplo, un carbociclo o heterociclo sustituido con más de un sustituyente puede tener múltiples sustituyentes en el mismo átomo del anillo hasta el punto en que sea químicamente permitido. Un átomo de anillo de azufre en un heterociclo saturado puede, por ejemplo, ser típicamente sustituido con 1 (-S(=O)-) o
30 2 grupos oxo (-SO₂-).

Los compuestos del presente invento pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" intenta incluir todas las sales aceptables que pueden usarse como una forma posológica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis, o pueden

usarse en fórmulas de liberación sostenida o como profármacos. Además, en el caso de estar presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, acetato, maleato, pivaloiloximetilo y similares y los ésteres conocidos en la tecnología para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para usar como fórmulas de liberación sostenida o de profármacos.

Los compuestos del presente invento pueden ser administrados por vía oral, parenteral (con inclusión de inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o por técnicas de infusión), por aerosol de inhalación o rectalmente, en fórmulas de unidades posológicas que contengan portadores, coadyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

El término "administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) refiriéndose a un compuesto del invento, significan proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al individuo que necesite el tratamiento. Cuando un compuesto del invento o su profármaco se proporciona en combinación con uno o más agentes activos (por ejemplo, agentes antivirales útiles para el tratamiento de la infección por el VIH o del SIDA), se entiende que los términos "administración" y sus variantes incluyen la provisión concurrente y secuencial del compuesto o correspondiente profármaco y de otros agentes.

El término "composición" intenta comprender un producto que abarca los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinar los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Con el término "farmacéuticamente aceptable" se quiere indicar que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la fórmula y no ser deletéreos a quien los reciba.

El término "sujeto" (también indicado aquí como el "paciente") como se usa en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto del tratamiento, la observación o el experimento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, significa la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que evoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico,

que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad que se está tratando. Cuando el compuesto activo (es decir, el ingrediente activo) es administrado como la sal, las referencias a la cantidad de ingrediente activo deberán hacerse a la forma en ácido libre o base libre del compuesto.

- 5 Los compuestos de este invento pueden administrarse por vía oral al ser humano a posologías de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal, en dosis divididas. Una posología preferida es de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal, por vía oral, en dosis divididas. Otra posología preferida es de 0,5 a 100 mg/kg de peso corporal, por vía oral, en dosis divididas. Se entenderá que la dosis específica y la frecuencia de la administración
- 10 para cualquier paciente en particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores, entre ellos la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, la modalidad y hora de administración, el índice de excreción, la combinación farmacológica, la severidad de la afección en particular y el
- 15 anfitrión que recibe el tratamiento.

- El presente invento también está dirigido a las combinaciones de los compuestos inhibidores de la integrasa del VIH con uno o más agentes útiles en el tratamiento de la infección por el VIH o el SIDA. Por ejemplo, los compuestos de este invento pueden ser administrados eficazmente, sea a períodos de preexposición y/o
- 20 postexposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más agentes antivirales para el VIH/SIDA, tales como amprenavir, abacavir, delaviridina, dideoxicitidina (ddC), dideoxiinosina (ddI), efavirenz, indinavir, lamivudina (3TC), nelvinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir, estavudina (d4T), zidovudina (AZT), lopinavir, Kaletra (lopinavir y ritonavir), zalcitabina, trizivir (abacavir, lamibudina y
- 25 zidovudina) y tipranavir. Se entenderá que el alcance de combinaciones de los compuestos de este invento con agentes antivirales para el VIH/SIDA no está limitado a la lista del texto precedente, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la infección por el VIH o el SIDA. Cuando se emplea en combinación con los compuestos del invento, los
- 30 agentes antivirales contra el VIH/SIDA y otros agentes, se emplean típicamente en sus posologías y regímenes convencionales, como se ha informado en la tecnología, con inclusión de las posologías descritas en Physicians' Desk Reference, 54ª edición, Medical Economics Company, 2000. Las posologías para un compuesto del invento en estas combinaciones son las mismas que se han establecido antes.

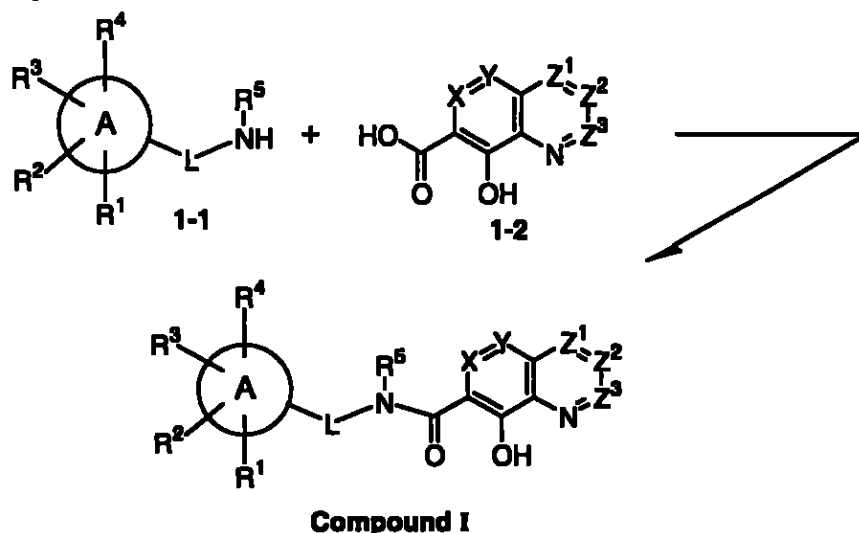
Las abreviaturas usadas en esta especificación, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, incluyen las siguientes:

- Ac = acetil; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DEAD = dietilazodicarboxilato; DMF = N,N-dimetilformamida; DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimide; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético; EM ER = espectrometría de masa por electrorrociado; Et = etil
- EtOAc = acetato etílico; EtOH = etanol; EMAR BAR = espectroscopía de masa de alta resolución por bombardeo atómico rápido; EM BAR = espectroscopía de masa por bombardeo atómico rápido; HOBt = hidrato de 1-hidroxi benzotriazol; CLAR = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; *i*-Pr = isopropilo; Me = metilo; MsCl = cloruro de metansulfonilo (o cloruro de mesilo); NBS = N-bromosuccinimida; NIS = N-yodosuccinimida; RMN = resonancia magnética nuclear; Ph = fenilo; PMBCl = cloruro de *p*-metoxibencilo; ta y TA = temperatura ambiente; ATF = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano.

- Los compuestos del presente invento pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos o modificaciones de los mismos, usando materias primas y reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son también conocidas por sujetos con habilidad normal en esta tecnología, pero no se mencionan en mayor detalle. Además, otros métodos para preparar compuestos del invento se pondrán en evidencia para la persona de habilidad normal en la tecnología, a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplo. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se ha definido antes.

- Los compuestos del presente invento pueden prepararse vinculando ácidos (poli)azanaftenil carboxílicos adecuados (o derivados de ácidos tales como haluros o ésteres ácidos) con las aminas apropiadas, según se representa en el siguiente esquema general:

ESQUEMA 1



[Compound - Compuesto]

- 5 Los métodos para vincular los ácidos carboxílicos con aminas para formar carboxamidas, son bien conocidos en la tecnología. Por ejemplo, se describen métodos adecuados en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 3a edición, John Wiley & Sons, 1985, págs. 370-376. Las aminas de la fórmula 1-1 pueden prepararse usando los métodos descritos en Richard Larock, Comprehensive Organic
- 10 Transformations, VCH Publishers Inc, 1989, págs. 385-438 o con sus variaciones de rutina. Los ácidos azanafénil y poliazanafénil carboxílicos de la fórmula 1-2 pueden prepararse usando los métodos descritos en Ochiai y colab., *Chem.Ber.* 1937, 70: 2018, 2023; Albert y colab., *J.Chem.Soc.* 1952, 4985, 4991, y Barlin y colab., *Aust.J.Chem.* 1990, 43: 1175-1181 o sus variaciones de rutina. Los esquemas 2-16
- 15 más abajo, ilustran y expanden la información sobre la química mencionada en el esquema 1.

- En el esquema 2, siguiendo el procedimiento establecido en Ornstein y colab., *J. Med. Chem.* 1989, 32: 827-833, un anhídrido cíclico, por ejemplo un anhídrido quinolícnico (es decir, $Z^1 = Z^2 = Z^3 = CH$ en 2-1) puede abrirse con
- 20 isopropanol para proporcionar monoácido 2-2, que puede convertirse al cloruro acílico 2-3 correspondiente (por ejemplo, mediante reflujo con cloruro tionílico). El cloruro acílico 2-3 puede entonces reducirse (por ejemplo, con $NaBH_4$ o $LiBH_4$) al alcohol 2-4 correspondiente, que puede convertirse al bromuro correspondiente a través de la acción del bromo en presencia de trifenílfosfina. La alquilación del

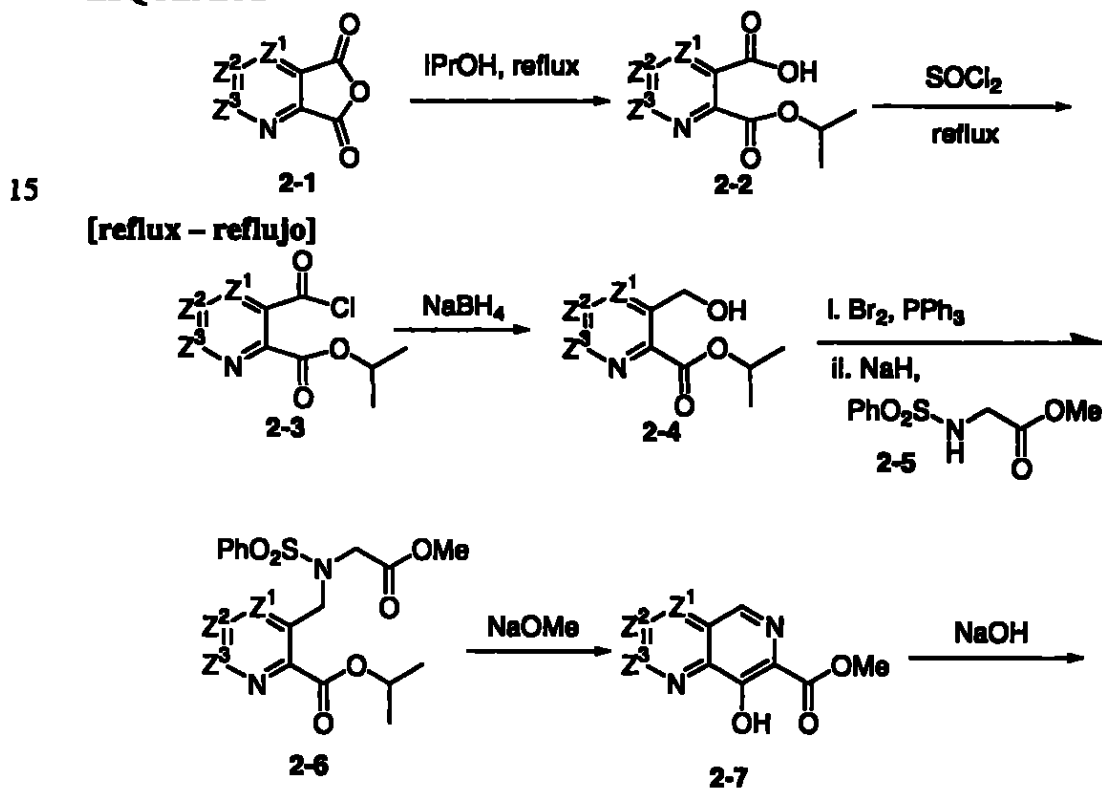
bromuro con el anión sodio de la fenilsulfonamida 2-5 en un disolvente aprótico polar, como DMF, puede proporcionar sulfonamida 2-6, que puede tratarse con una base (por ejemplo, alcóxido de metal alcalino, tal como el metóxido de sodio) para proporcionar el éster bicíclico 2-7 mediante una ciclización de Dieckmann. La

5 saponificación del éster (por ejemplo, con NaOH acuoso a reflujo) dará el ácido 2-8. El ácido 2-8 puede ser activado con trifosgeno y vinculado con una variedad de aminas para proporcionar los compuestos 2-9 del invento.

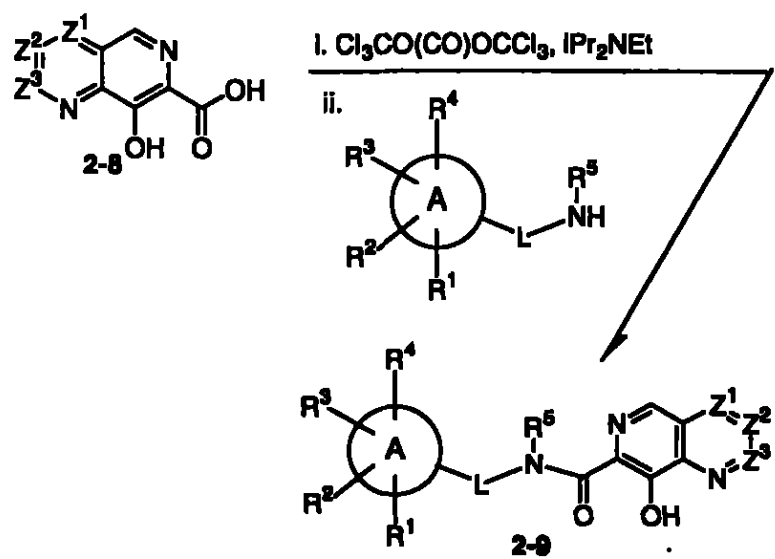
Los anhídridos iniciales de la fórmula 2-1 pueden prepararse mediante los métodos descritos en Philips y colab., *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1895, 288: 2535; Bernthsen y colab., *Chem. Ber.* 1887; 20: 1209; Bly y colab., *J. Org. Chem.* 1964, 29: 2128-2135; y Krapcho y colab., *J. Heterocycl. Chem.* 1993, 30: 1597-1606, o sus

10 variaciones de rutina.

ESQUEMA 2

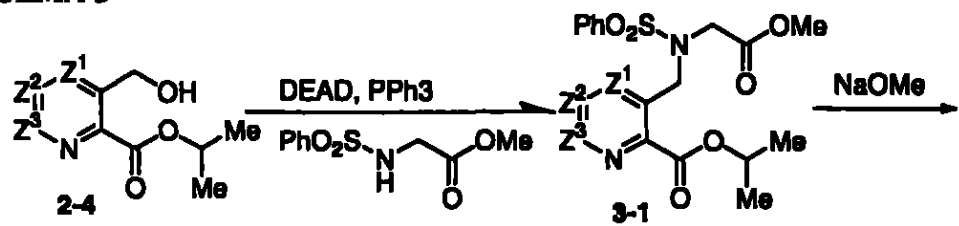


20

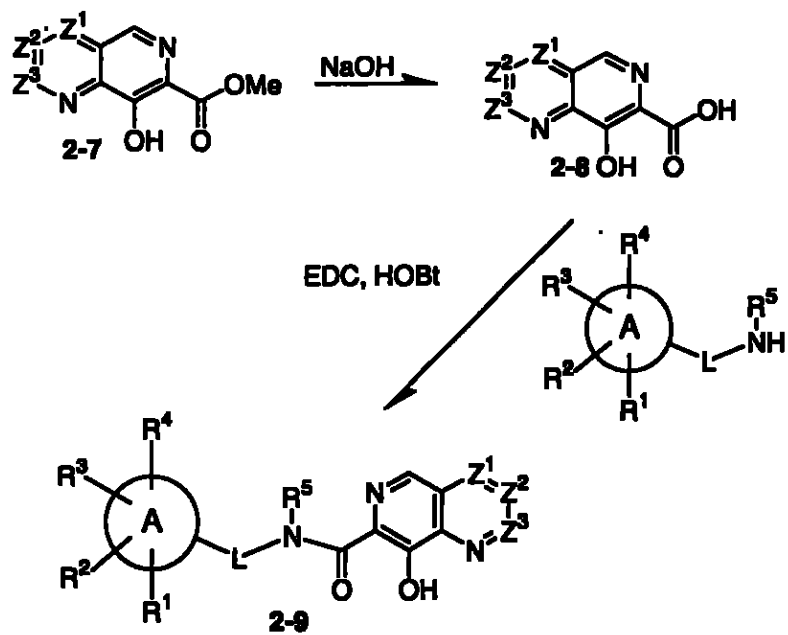


El esquema 3 presenta una síntesis alternativa en la cual el alcohol 2-4 puede pasar por la reacción de Mitsunobu con la fenilsulfonamida del éster glicín metílico para dar 3-1. La sulfonamida 3-1 puede ser elaborada nuevamente para proporcionar el ácido 2-8, que puede vincularse con una variedad de aminas usando reactivos estándares para dar los compuestos 2-9 del invento.

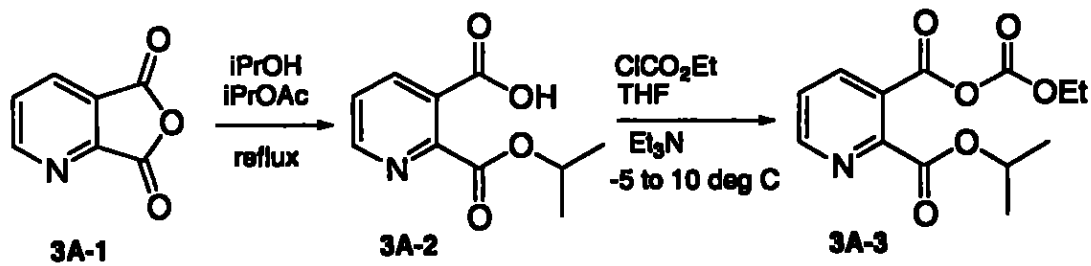
ESQUEMA 3



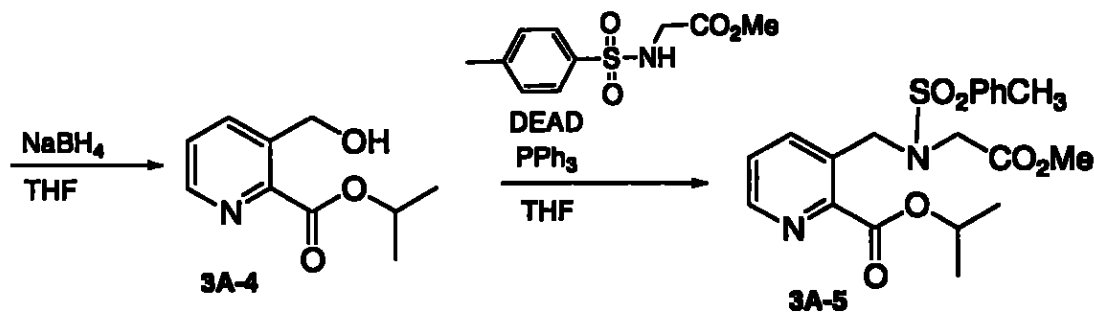
10

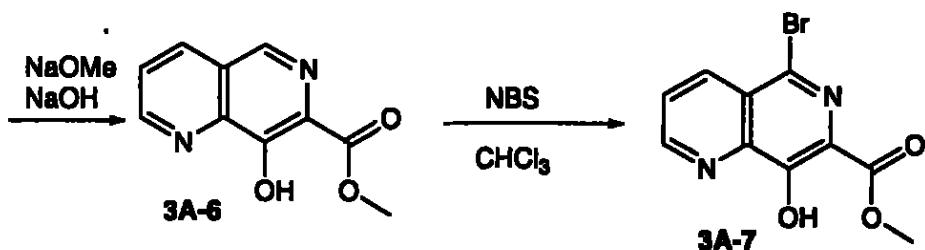


El esquema 3A presenta una variación (para un centro de nafiridina) de la síntesis presentada en el esquema 3, donde el ácido 3A-2 reacciona con 5 cloroformato etílico para formar el anhídrido mixto 3A-3, que se reduce al alcohol 3A-4.



[reflux – reflujo; -5 to 10 deg C - -5 a 10°C]



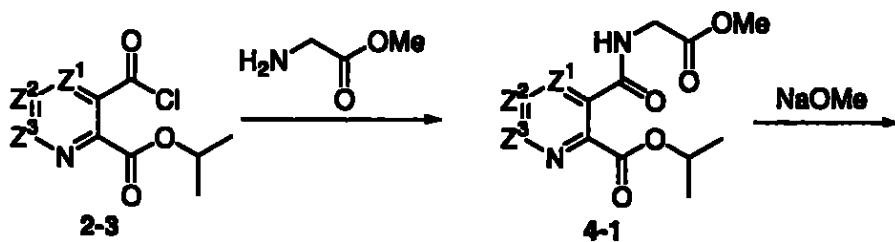


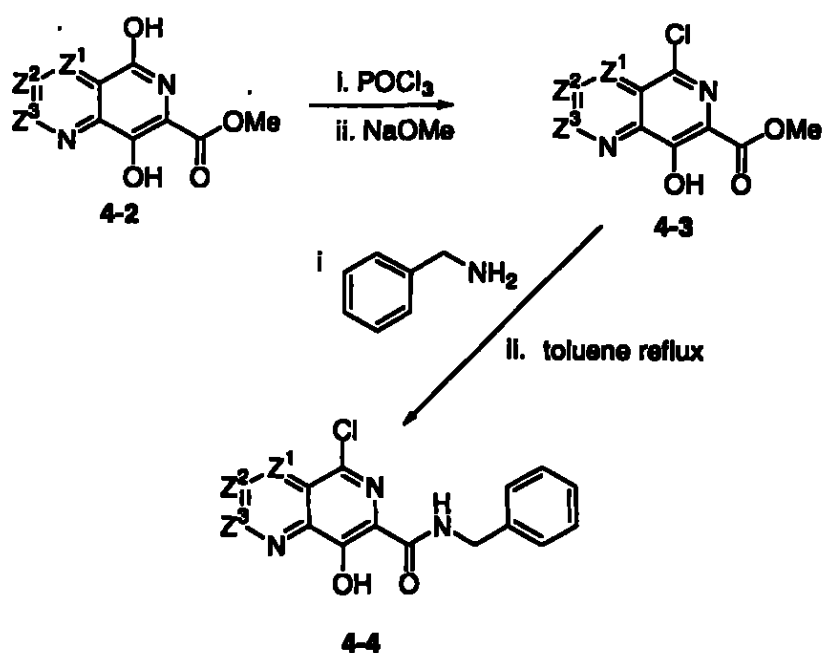
Los compuestos con halógeno sustituido del presente invento pueden prepararse como se indica en el esquema 4. El cloruro ácido 2-3 puede reaccionar con

5 éster glicín metílico para dar la amida 4-1. La ciclización de Dieckmann del éster 4-1 con una base de alcóxido de sodio en un disolvente alcohólico como el metanol, proporcionará fenol 4-2, que puede reaccionar con oxiclورو fosforoso, seguida de metanólisis de los ésteres fosfonatos intermedios para proporcionar 4-3. El vínculo

10 estéreo de 4-3 puede reaccionar selectivamente con aminas adecuadas en disolventes aromáticos no polares en reflujo (por ejemplo, bencilamina a reflujo en tolueno que se presenta en el esquema 4) para dar el derivado halogenado 4-4 correspondiente.

ESQUEMA 4

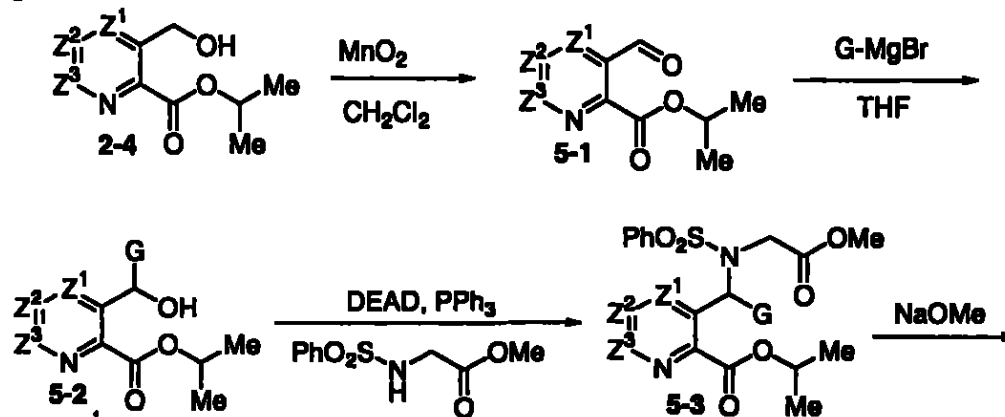


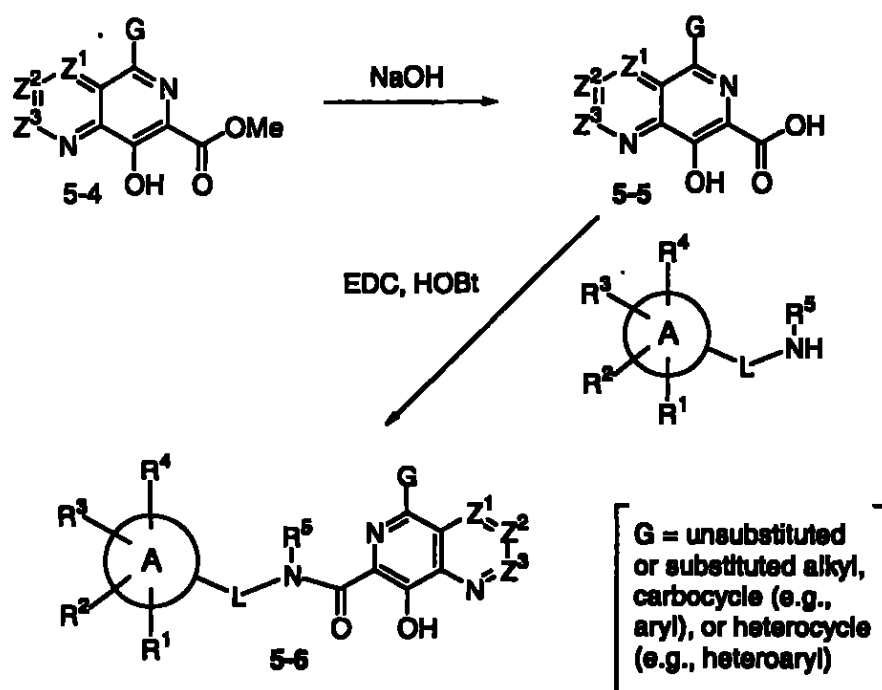


[toluene reflux – reflujo de tolueno]

- La preparación de compuestos que exhiben sustituyentes adicionales puede lograrse como se presenta en el esquema 5. La oxidación del alcohol 2-4 con dióxido de manganeso, en un disolvente inerte como el cloruro de metileno, proporcionará el aldehído 5-1. El añadido de reactivos de Grignard (como el bromuro fenil magnésico) a la porción aldehído 5-1 puede ocurrir selectivamente por región para proporcionar el alcohol 5-2, que puede entonces elaborarse a los compuestos 5-6 del invento.

ESQUEMA 5





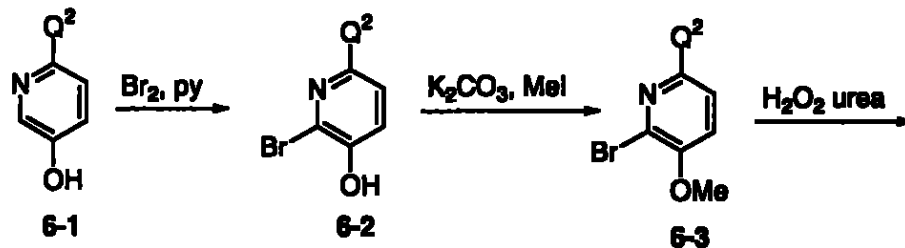
[G = unsubstituted or substituted alkyl, carbocycle (e.g., aryl), or heterocycle (e.g., heteroaryl) – G = alquilo, carbociclo (por ejemplo, arilo) o heterociclo (por ejemplo, heteroarilo) no sustituido o sustituido]

5

Otra ruta sintética para preparar compuestos que son el tema del invento, se presenta en el esquema 6. Esta metodología permite el acceso a derivados de naftiridina que están sustituidos en las posiciones 2, 3, 4 y 5. En pocas palabras, un derivado 6-1 de 5-hidroxipiridina, sustituido en 2, puede ser tratado con bromo para pasar por bromación en la posición 6 para dar 6-2, que puede convertirse a la metoxipiridina 6-3 y luego oxidarse al N-óxido 6-4 correspondiente. El N-óxido puede nitrarse para proporcionar 6-5. La reducción de 6-5 con hierro en presencia de cloruro de amonio puede dar la anilina 6-6, que entonces puede reaccionar con aldehído insaturado alfa, beta o cetona en presencia de un catalizador ácido como el ácido azufreico, para dar 6-7 mediante una anulación. El bromuro 6-7 puede ser elaborado a la amida 6-9 mediante una secuencia de reacciones de carbonilación y amidación

Los derivados de 5-hidroxipiridina sustituidos en 2, de la fórmula 6-1 pueden prepararse mediante los métodos descritos en Sorm y colab., *Collect.Czech.Chem..Commun.* 1949, 14: 331,342; y Saksena y colab., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34: 3267-3270, o sus variaciones de rutina.

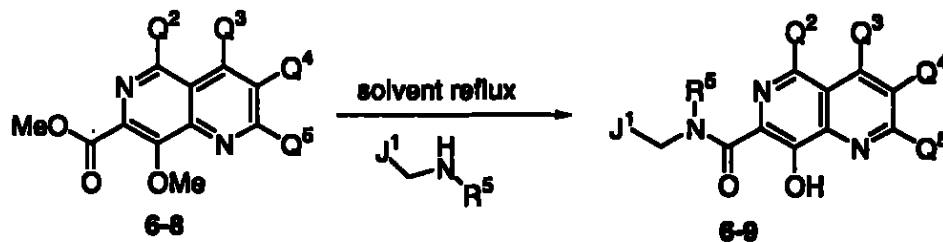
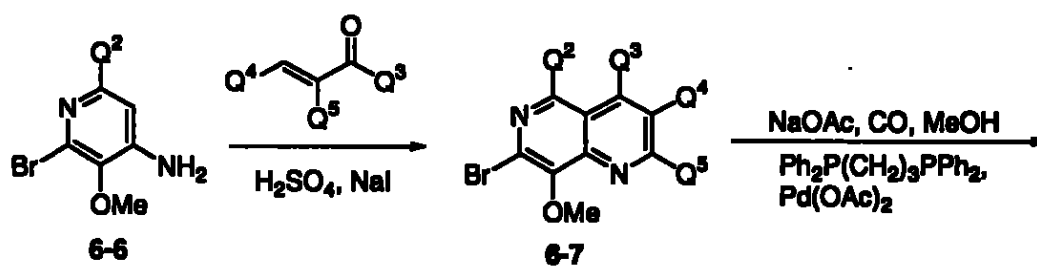
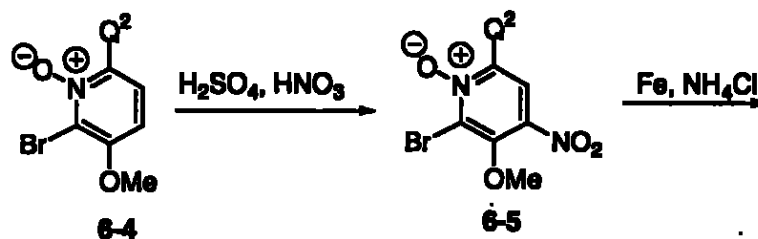
ESQUEMA 6



[py = pyridine]

[py = pyridine – py = piridina]

5



[J¹ = (un)substituted aryl]

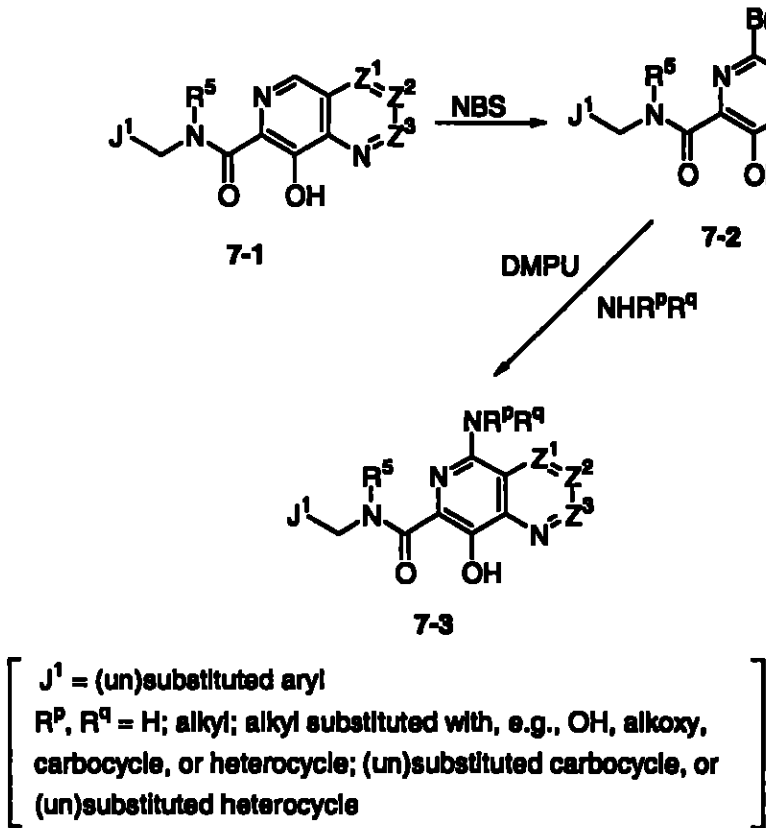
10

[solvent reflux – reflujo con disolvente; (un)substituted aryl – arilo (no) sustituido]

Los compuestos del invento que comprenden un sustituyente amino en la posición 5 pueden prepararse en la manera indicada en los esquemas 7 y 8. La bromación del fenol 7-1 ocurre selectivamente por región al tratarse con NBS en un disolvente inerte, como el cloruro de metileno, para dar 7-2. La reacción de este bromuro con una amina a temperaturas elevadas, en presencia de un disolvente polar, como DMPU, da los compuestos 7-3 del invento. Una reacción similar del bromuro 7-2 (esquema 8) con una diamina, como etilendiamina en DMF como disolvente, dará el derivado formilado 8-1 además del derivado diaminoetano esperado.

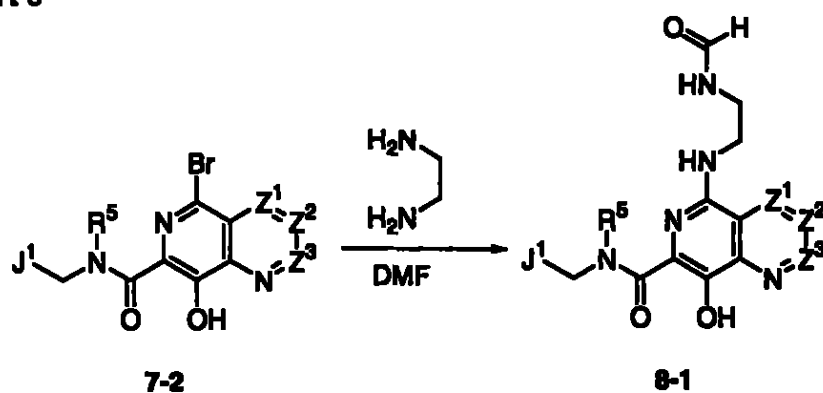
10

ESQUEMA 7



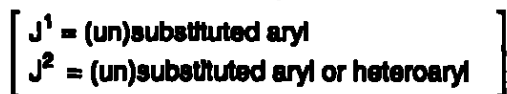
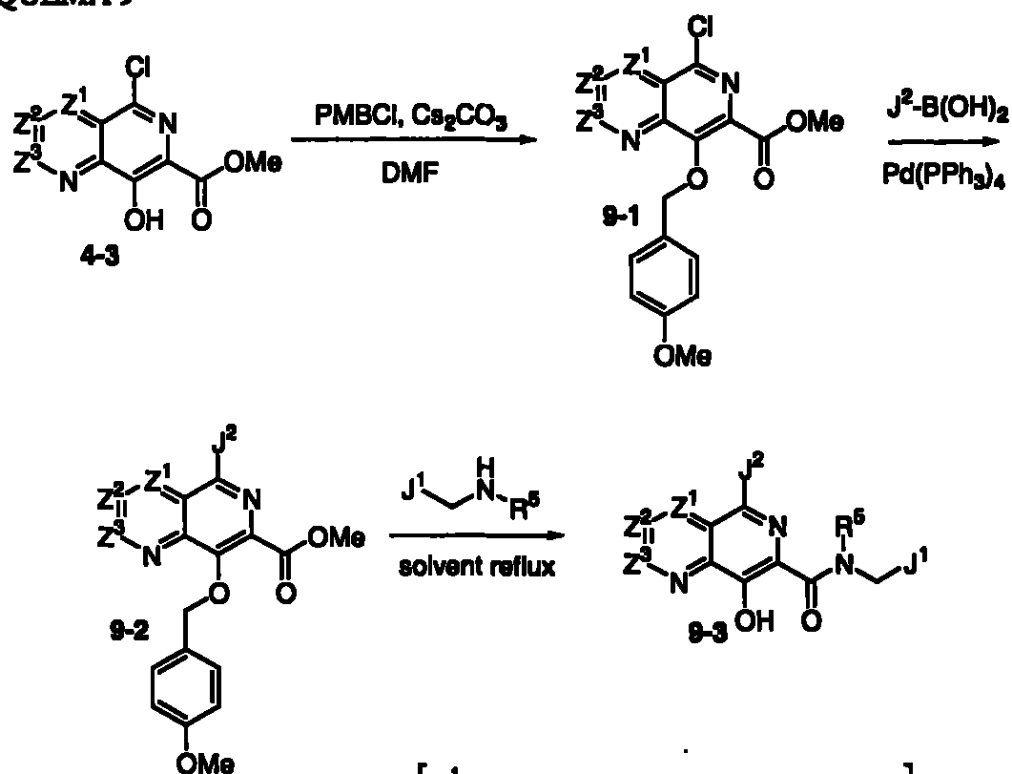
15 [(un) substituted aryl – arilo (no) sustituido; alkyl; alkyl substituted with, e.g., OH, alkoxy, carbocycle, or heterocycle; (un) substituted carbocycle, or (un) substituted heterocycle – alquillo; alquillo sustituido, por ejemplo, con OH, alcoxi, carbociclo o heterociclo; carbiciclo (no) sustituido o heterociclo (no) sustituido]

ESQUEMA 8



- 5 La preparación de derivados arilo y heteroarilo mediante vinculación cruzada del cloruro 9-1 con paladio y los ácidos borónicos necesarios, se presenta en el esquema 9.

ESQUEMA 9

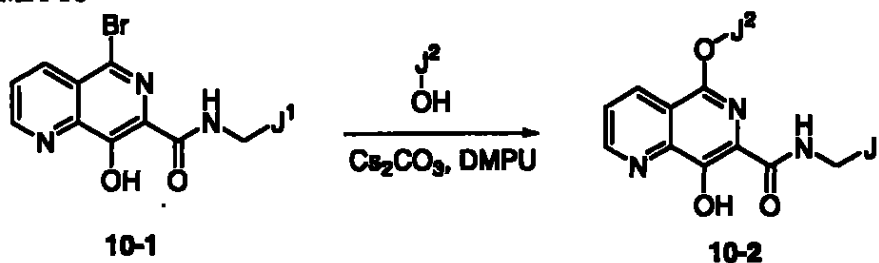


[solvent reflux - reflujo con disolvente]

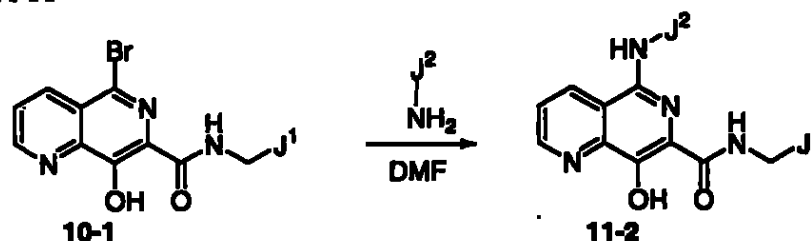
[(un) substituted aryl – arilo (no) sustituido; (un) substituted aryl or heteroaryl – arilo o heteroarilo (no) sustituido]

Los derivados (hetero)ariloxi, (hetero)arilamino y (heteroarilo)tioxi 10-2, 11-2 y 12-2, respectivamente, pueden prepararse como se indica en los esquemas 10 a 12, que sirven de ejemplos para el procedimiento para el centro de naftiridina. Los derivados sulfona 12-2 correspondientes, pueden obtenerse por oxidación de los sulfuros 12-1 con ozono o ácido 3-cloroperbenzoico, como se presenta en el esquema 12.

10 ESQUEMA 10

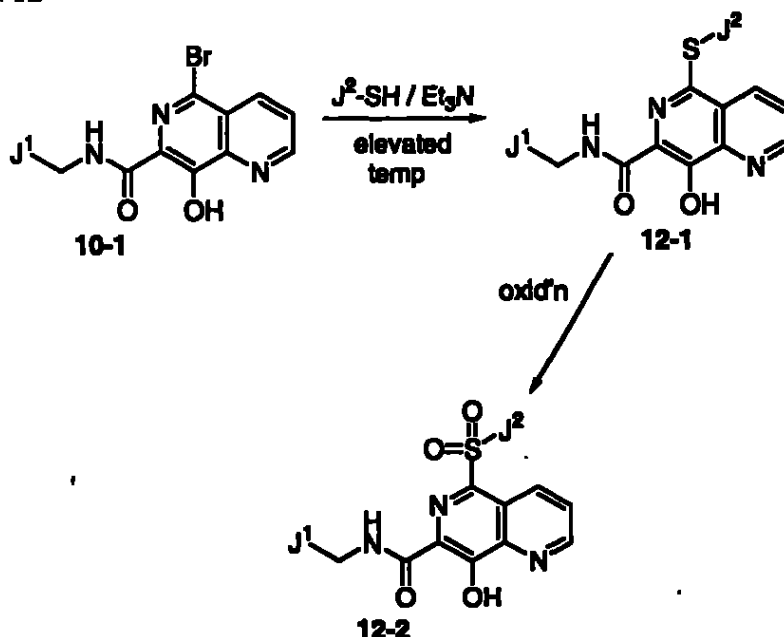


ESQUEMA 11



15

ESQUEMA 12

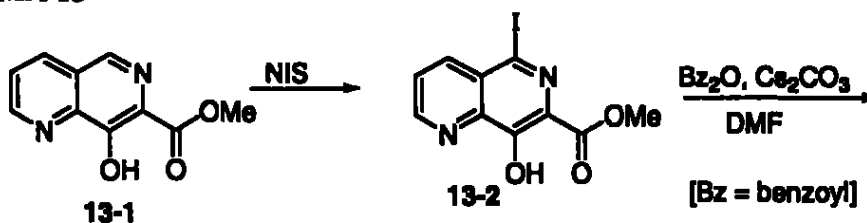


[elevated temp – temperatura elevada; oxid'n – oxidación]

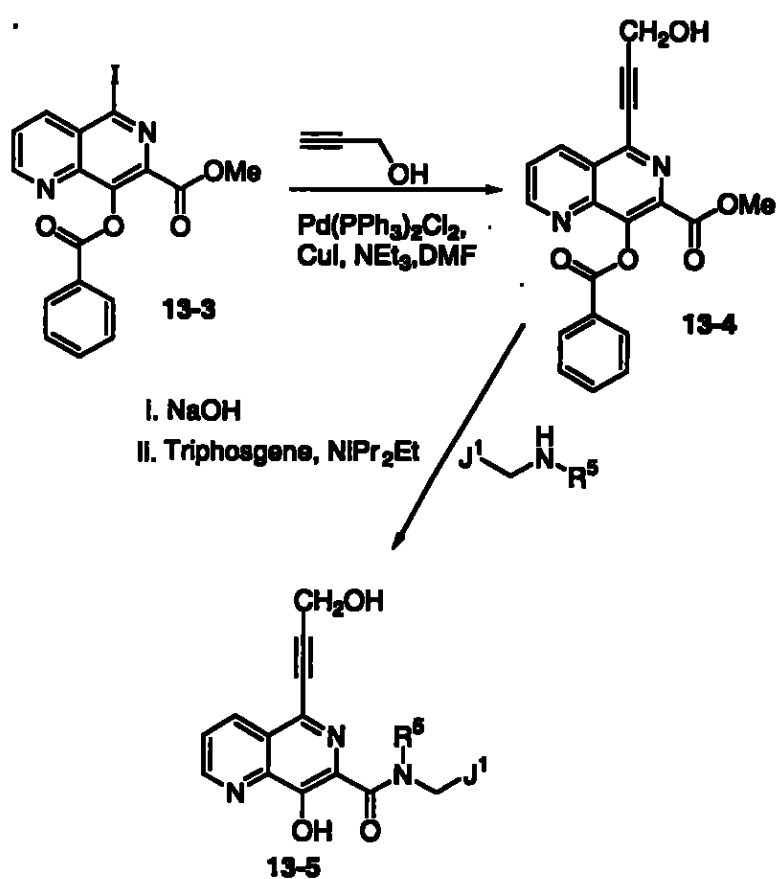
- 5 La preparación de compuestos del invento sustituidos con acetileno puede lograrse de acuerdo con el esquema 13, que da ejemplos del procedimiento para el centro de naftiridina. Después de la protección del yoduro 13-2 como su benzoato 13-3, el grupo acetilénico) por ejemplo, propinol) puede agregarse empleando un catalizador adecuado de paladio en presencia de yoduro de cobre. La aminólisis del
- 10 éster 13-4 dará la amida 13-5 con la desprotección concomitante del éster benzoato. Como alternativa, el éster 13-4 puede convertirse a los derivados amina y sulfona correspondientes, como se presenta en los esquemas 14 y 15. El esquema 16 muestra que la preparación del derivado nitrilo 16-2 puede lograrse mediante cianación del yoduro 13-4 catalizada por paladio.

15

ESQUEMA 13

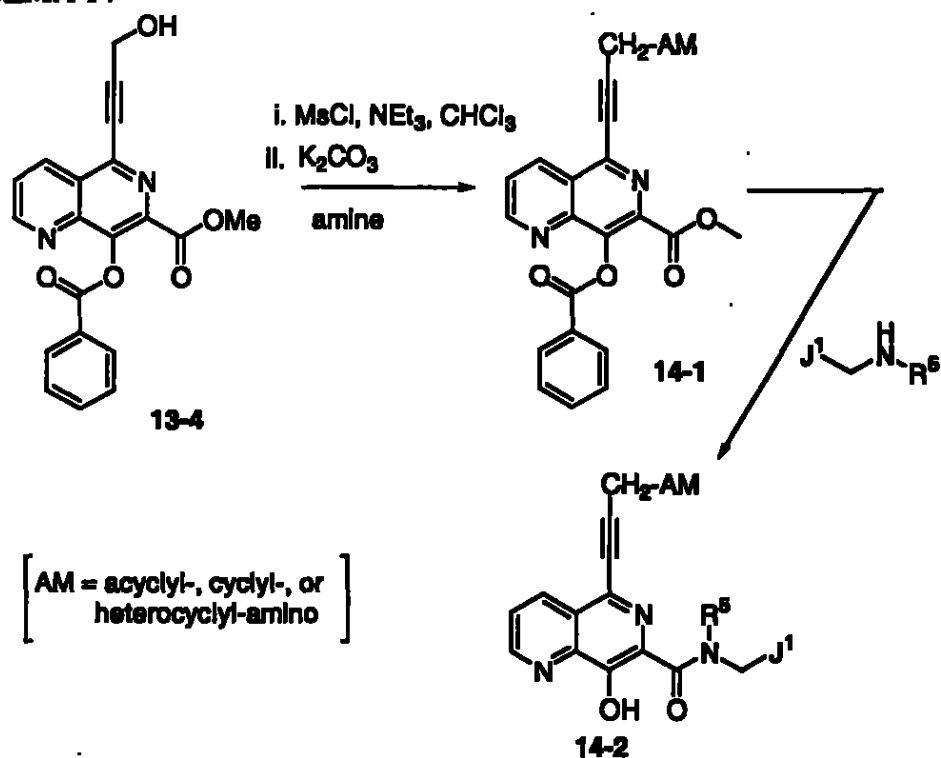


[Bz = benzoyl – Bz = benzoílo]



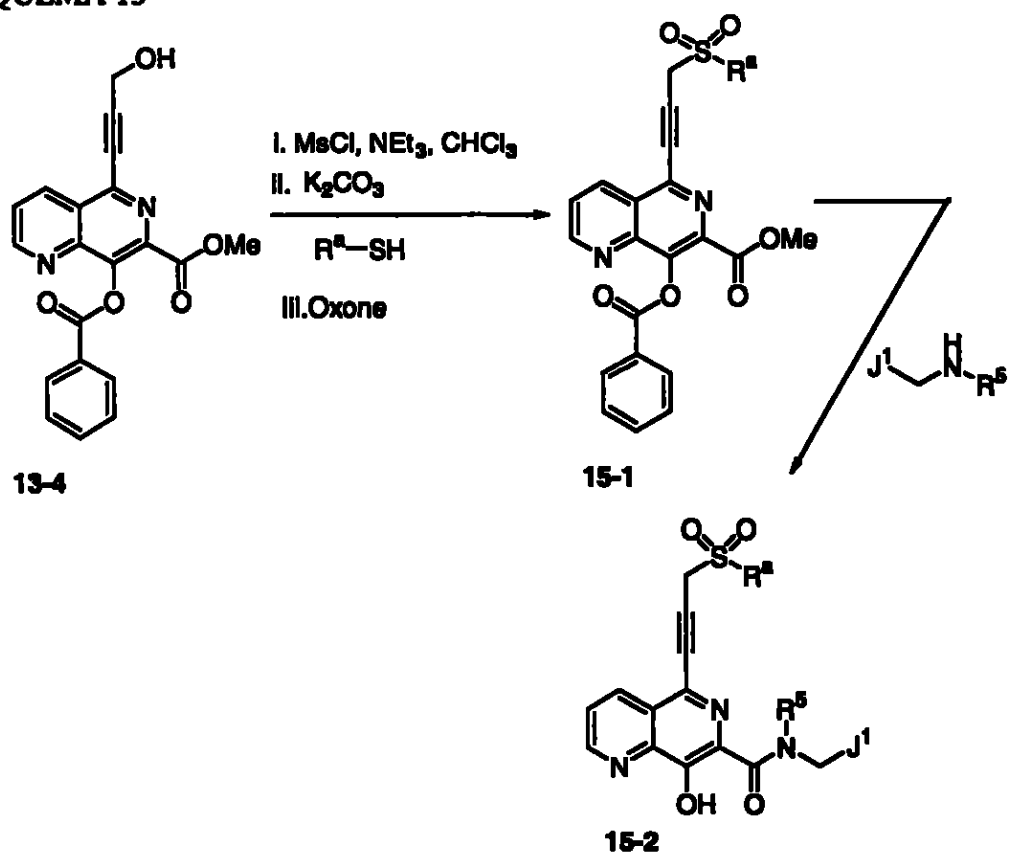
[Triphosgene – Trifosgeno]

ESQUEMA 14



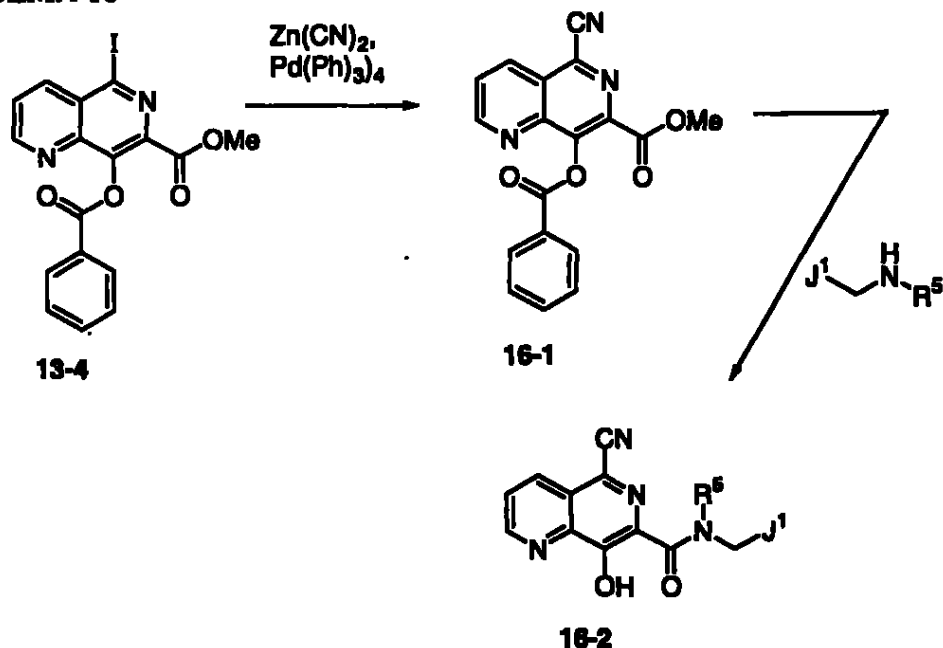
[amine – amina; AM = acyclil-, cyclil-, or heterocyclil-amino – AM = aciclil, ciclil o heterociclil-amino]

ESQUEMA 15



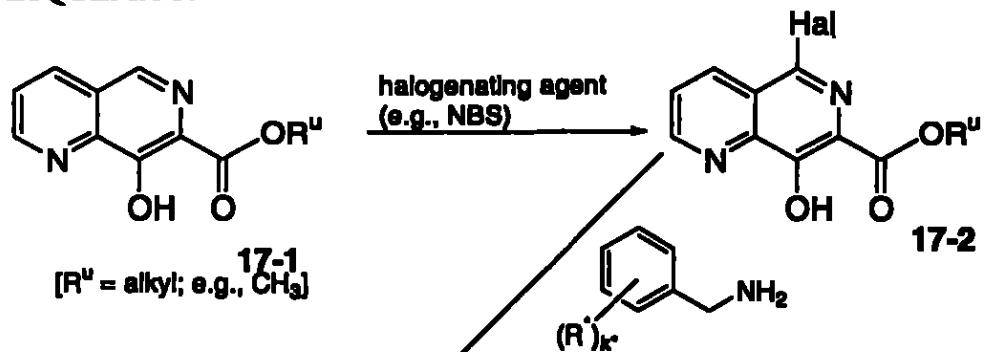
[Oxone – Oxona]

ESQUEMA 16



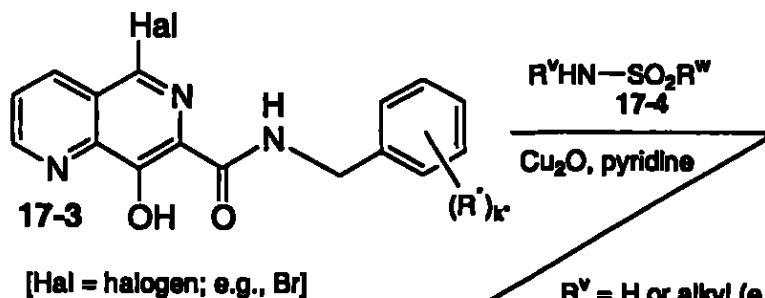
- La preparación de compuestos del invento sustituidos con una sulfonamida puede lograrse de acuerdo con el ESQUEMA 17, que ofrece ejemplos del procedimiento para el centro de naftiridina. La preparación incluye la
- 5 halogenación de un carboxilato alquil-8-hidroxi-naftiridina (17-1) con un agente de halogenación, como la N-bromosuccinimida, vinculando el éster halogenado (17-2) con bencilamina sustituida o no substituida y luego condensando la 5-halo-8-hidroxi-naftiridín carboxamida (17-3) con una sulfonamida (17-4) a temperatura elevada (por
- 10 ejemplo, unos 120 °C) en presencia de un promotor de cobre (por ejemplo óxido de cobre (I)) para dar el producto sulfonamidonaftiridínico deseado (17-5).

ESQUEMA 17

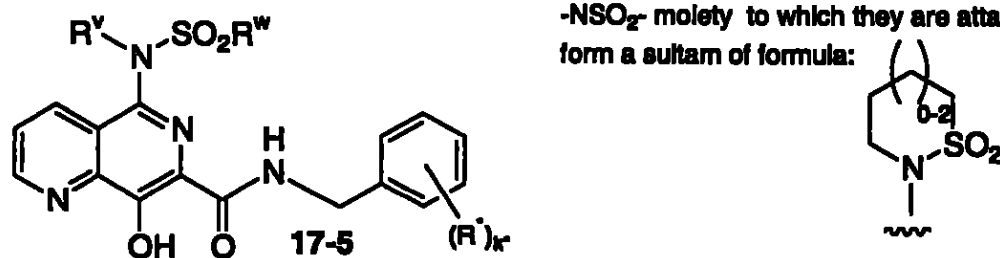


$R^* = \text{H, halogen (e.g., F or Br),}$
 $\text{alkyl (e.g., methyl), haloalkyl (CF}_3\text{),}$
 $\text{-O-alkyl (OCH}_3\text{), SO}_2\text{-alkyl (SO}_2\text{CH}_3\text{), etc.}$
 $k' = 0-5$

- [halogenating agent (e.g., NBS) – agente halogenante (por ejemplo, NBS)
 H, halogen (e.g., F or Br), alkyl (e.g., methyl), haloalkyl (CF₃, -O-alkyl (OCH₃),
 5 SO₂-alkyl (SO₂CH₃), etc. – H, halógeno (por ejemplo, F o Br), alquilo (por
 ejemplo, metilo), haloalquilo (CF₃, O-alquil (OCH₃), SO₂-alquil (SO₂CH₃), etc.]



$R^v = \text{H or alkyl (e.g., methyl)}$
 $R^w = \text{alkyl}$
 Alternatively, R^v and R^w together with the
 -NSO₂- moiety to which they are attached
 form a sultam of formula:



- [H or alkyl (e.g., methyl) – H o alquilo (por ejemplo, metilo); alkyl – alquilo;
 10 Alternatively, R^v and R^w together with the -NSO₂- moiety to which they are

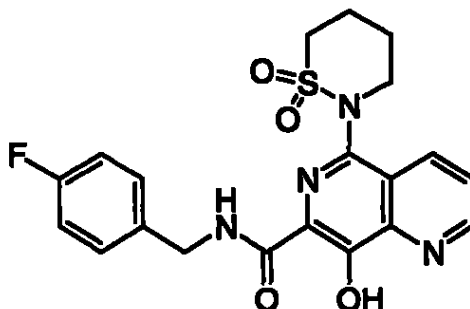
attached form a sultam of formula – Como alternativa, R^v y R^w junto con la porción NSO₂ a que están unidos, forman un sultamo de fórmula]

- 5 En los procesos para la preparación de compuestos del presente invento, establecido en los esquemas previos, los grupos funcionales en las diversas porciones y sustituyentes pueden ser sensibles o reactivos bajo las condiciones de reacción empleadas y/o en la presencia de los reactivos utilizados. Tal
- 10 sensibilidad/reactividad puede interferir con el progreso de la reacción deseada para reducir el rendimiento del producto deseado o, posiblemente, hasta impedir su formación. De acuerdo con ello, puede ser necesario o deseable proteger a los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de que se trate. La protección puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en
- 15 Protective Grupos in Organic Chemistry, edit. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 y en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Grupos in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser extraídos en una etapa subsiguiente conveniente, usando métodos conocidos en la tecnología. Como alternativa, el grupo
- 20 interferente puede introducirse en la molécula después del paso de reacción que preocupa. Por ejemplo, si uno más de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴ en el compuesto 1-1 puede interferir con la reacción de vinculación entre los compuestos 1-1 y 1-2 del esquema 1, el sustituyente puede incorporarse en la molécula en un paso posterior a la vinculación para obtener el compuesto I.

- 25 Los siguientes ejemplos sirven solamente como ilustración del invento y de su práctica. Los ejemplos no deben considerarse como limitaciones en el alcance o el espíritu del invento.

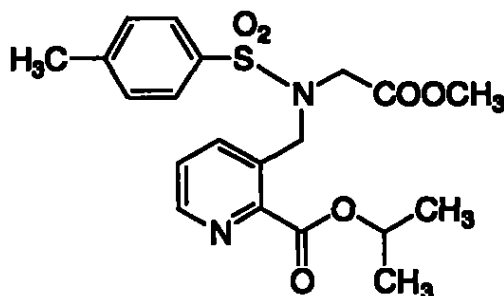
EJEMPLO 1

5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida



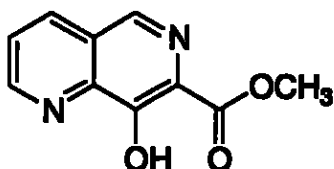
5

Paso 1: Preparación de éster isopropílico de ácido 3-([metoxicarbonilmetil-(toluen-4-sulfonyl)-aminol-metil)-piridina-2-carboxílico



Se disolvieron isopropil 3-(hidroximetil)piridin-2-carboxilato, (200 g, 1,02 mol; preparado como en P. Ornstein y colab. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 827), metil N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glucinato (249 g, 1,02 mol) y trifetilfosfina (403 g, 1,5 mol) en THF seca (3000 ml) y se enfriaron a 0°C bajo nitrógeno. El dietilazodicarboxilato (DEAD) (267,6 g, 1,5 mol) se disolvió en THF seca (250 ml) y se colocó en un embudo de adición de 500 ml. El DEAD se agregó gota a gota durante 1 hora. Se retiró el baño de hielo y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción fue examinada por CLAR y quedaba algo de glucinato. Se agregaron más reactivos iniciales y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción volvió a examinarse y quedaba una cantidad muy pequeña de glucinato. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite anaranjado rojizo que se llevó al paso siguiente.

Paso 2: Preparación de metil 8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxilato



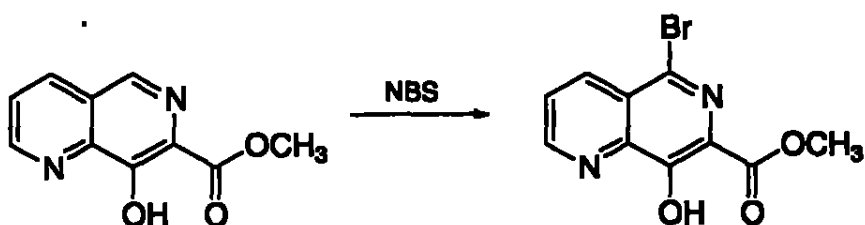
Se disolvió éster isopropílico de ácido 3-([metoxicarbonilmetil-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-metil)-piridina-2-carboxílico (1,02 mol) en metanol seco (4000 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. A continuación se agregó lentamente para evitar cualquier exoterma, metóxido de sodio (137,8 g, 2,5 mol) a través de un embudo de añadido. La reacción se agitó a cero grados y se examinó por CLAR después de 1,5 horas hallándose que estaba completa. El disolvente se retiró al vacío para obtener un aceite anaranjado rojizo que se particionó entre agua (1 litro) y acetato de etilo (1 litro). La capa orgánica se retroextrajo con solución saturada de bicarbonato de sodio. El pH de la capa acuosa se ajustó a 7 y la capa se mantuvo a este pH mientras se extraía con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se extrajo al vacío para obtener un sólido de color tostado. El sólido se disolvió en acetato de etilo caliente y la solución se filtró en caliente para retirar por filtrado cualquier material insoluble. El producto precipitó al enfriarse. El precipitado se filtró entonces y se desecó en horno al vacío. El filtrado se recrystalizó concentrándolo y volviendo a disolver el sólido resultante en una cantidad mínima de cloruro de metileno. Se agregó suficiente acetato de etilo para obtener una solución levemente turbia, después de lo cual la solución se hirvió para reducir el volumen, se enfrió y los cristales resultantes se extrajeron por filtrado y se desecaron en un horno al vacío.

¹H RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 11,794 (5H,s), 9,2 (1H,dd, J= 1,7 y 6,1Hz), 8,8 (1H,s), 8,3 (1H,dd, J= 1,5 y 9,7 Hz), 7,7 (1H, dd, J= 4,2 y 12,4 Hz), 4,1 (3H,s) ppm.

EM ER masa exacta calculada para C₁₀H₈N₂O₃ 204,1869 (MH⁺), encontrada 205,1.

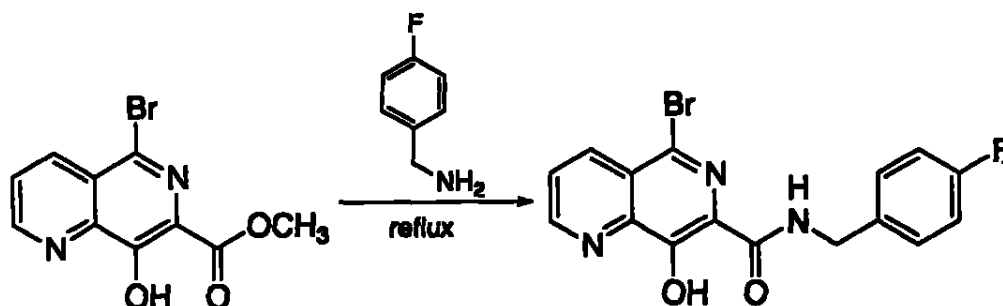
25

Paso 3: Preparación de metil 5-bromo-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato



- A una solución de metil 8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato del paso 2 (5,0 g, 24,49 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a temperatura ambiente, se añadió N-bromosuccinimida (4,36 g, 24,49 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. Los sólidos se reunieron mediante filtración y se desecaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco grisáceo.
- EM BAR calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Br N}_2\text{O}_2$ 283 (MH^+), encontrada 283.

Paso 4: 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxamida



[reflux - reflujo]

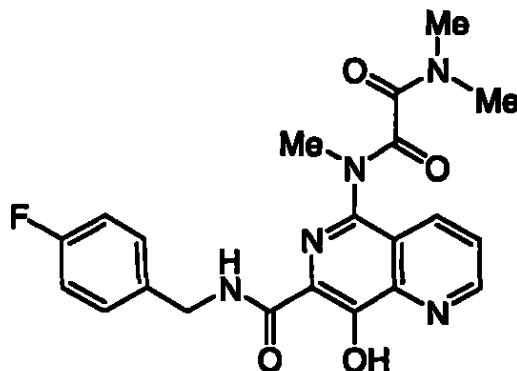
- Se calentó a reflujo una suspensión del éster del paso 3 (0,50 g, 0,177 mmol) y 4-fluorobencilamina (0,243 g, 1,94 mmol) en tolueno (2 ml) durante 20 horas. Al enfriarse a temperatura ambiente, los sólidos resultantes se reunieron mediante filtración y se lavaron con metanol (3 ml) y luego con éter dietílico (5 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
- ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 9,20 (1H, d, $J=4,3$ Hz), 8,56 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,17 (1H, m), 7,74 (1H, dd, $J=8,4$ y 4,3 Hz), 7,39 (2H, m), 7,07 (2H, t, $J=8,6$ Hz), 4,67 (2H, d, $J=6,2$ Hz) ppm.
- EM BAR calculada para $\text{BrC}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ 376 (MH^+), encontrada 376.

Paso 5: 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida

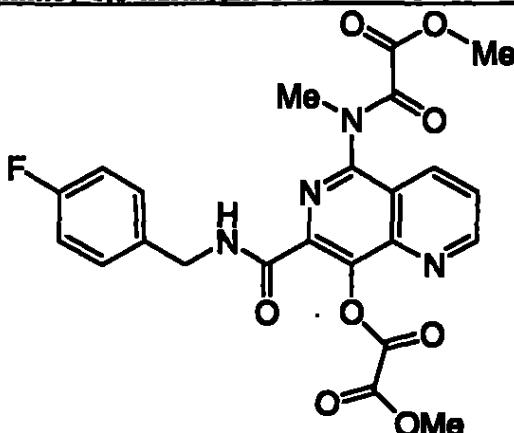
- Se agregó piridina (50 ml) a una mezcla de 1,4 butansultam (preparada como en White y colab, *J.Org Chem.* 1987, 52: 2162) (1,00 g, 7,40 mmol), 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida (3,06 g, 8,14 mmol) y Cu₂O (1,06 g, 7,40 mmol) bajo una atmósfera de argón y la suspensión se agitó a reflujo durante 16 horas. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y se filtró para extraer los sólidos. Los sólidos se lavaron con cloroformo (500 ml). El filtrado resultante se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en cloroformo (1 litro) y se agitó vigorosamente con una suspensión de EDTA (4,0 g) en agua (150 ml). Después de un período de 16 horas, los extractos de cloroformo se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante CLAR de fase reversa. (Waters PrePak 500 cartucho C18, gradiente de elución con agua : acetonitrilo 95:5 a 5:95 con ATF al 0,1% a 75 ml/minuto durante 45 minutos). La liofilización de las fracciones puras dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco grisáceo.
- ¹H RMN (d₆ DMSO, 400MHz) δ 9,25 (1H, t, J=6,4Hz), 9,16 (1H, d, J=4,1Hz), 8,56 (1H, d, J=8,4Hz), 7,86 (1H, dd, J=8,4 y 4,1Hz), 7,41 (2H, dd, J=8,4 y 5,7Hz), 7,16 (2H, t, J=8,8Hz), 4,60 (2H, d, J=6,3Hz) 4,00-3,70(2H, m), 3,65-3,45 (2H, m), 2,35-2,10(3H, m), 1,70 (1H, m) ppm.
- EM BAR calculada para C₂₀H₁₉N₄O₄S 431 (MH⁺), encontrada 431.

EJEMPLO 2

- N-1-(7-{{(4-fluorobencil)amino}carbonil}-8-hidroxi-1,6-naftiridín-5-il)-N-1-,N-2-,N-2-trimetiletandiamida



Paso 1: Oxalato 7-([[(4-fluorobencil)amino]carbonil]-5-[[metoxi(oxo)acetil]-
(metil)amino]-1,6-naftiridin-8-il metílico



En un frasco de 50 ml con entrada de gases y barra agitadora
5 magnética, se colocaron 0,3 g (0,92 mmol) de N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-5-
(metilamino)-1,6-naftiridin-7-carboxamida, 0,961 ml (5,51 mmol) de N,N-
diisopropiletilamina y 20 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se enfrió a -78°C y se le añadieron
0,338 ml (3,68 mmol) de clorooxoacetato metílico gota a gota en 1 ml de CH₂Cl₂. A
10 continuación se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se
continuó agitando durante 18 horas, después de lo cual se extrajo el disolvente y la
mezcla cruda continuó sin purificación.

Paso 2: Clorhidrato de N-1-(7-([[(4-fluorobencil)amino]carbonil]-8-hidroxi-
1,6-naftiridin-5-il)-N-1-,N-2-,N-2-trimetiletandiamida

15 En un frasco de 50 ml, equipado con entrada de gases y barra agitadora
magnética, se colocó la mezcla de reacción cruda del paso 1 y 20 ml de
metanol. La mezcla se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se burbujeó
gas de dimetilamina dentro de la reacción hasta la saturación. El baño
20 de hielo se extrajo y se continuó agitando durante una hora más
después de lo cual se extrajo el disolvente al vacío para dar el producto
puro, que fue purificado por CLAR de fase reversa en una columna C₁₈
usando acetonitrilo/agua como eluyente. El material purificado se
disolvió en 20 ml de EtOAc, se enfrió a 0°C y se burbujeó gas de HCl
25 brevemente a través de la solución. A continuación el disolvente se

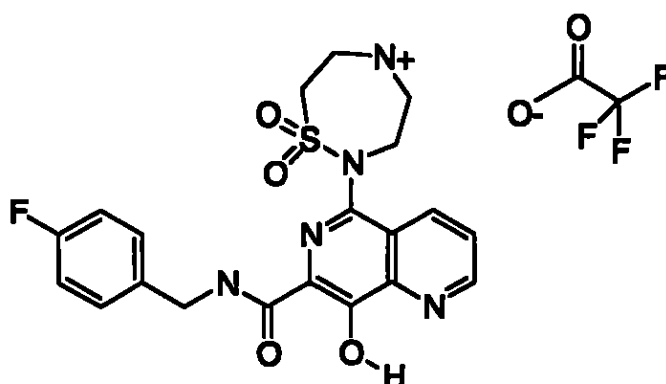
· extrajo al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado.

¹H RMN (400 MHz, DMSO, 135°C) δ 9,16 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 4,3 Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 7,11 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

HRMS calculado para C₂₁H₂₀FN₅O₄ (M+1): calculado, 426,1572; encontrado, 426,1570.

EJEMPLO 3

10 1,1-dióxido trifluoroacetato de 2-(7-([(4-fluorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-5-il)-1,2,5-tiadiacepán-5-ium



Paso 1: Preparación de *tert*-butil 2-[(vinilsulfonil)amino]etilcarbamato.

A una solución de N-Boc etilendiarnina (1,24 g, 7,74 mmol) en cloruro de metileno (35 ml) a -10°C, se agregó trietilamina (2,37 ml, 17,0 mmol). Cloruro de 2-cloro-1-etanesulfonilo (0,809 ml, 7,74 mmol). Después de 4 horas a -10°C se retiró el baño frío y la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó añadiendo Na₂CO₃ (solución acuosa saturada) y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

EM BAR calculado para C₉H₁₈N₂O₄S 151 (MH⁺-Boc), encontrado 151.

¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ 6,53 (1H, dd, J=9,9 y 16,5Hz), 6,24 (1H, d, J=16,5 Hz), 5,95 (1H, d, J=9,9 Hz), 5,09 (1H, s), 4,95 (1H, s), 3,28 (2H, m), 3,15 (2H, m), 1,45 (9H, s) ppm.

Paso 2: Preparación de cloruro de 2-[(vinilsulfonil)amino]etanaminio.

Se saturó una solución de *tert*-butil 2-[(vinilsulfonil)amino]etilcarbamato (1,60 g, 6,39 mmol) en EtOAc (55 ml) a 0°C, con gas de HCl y luego se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en forma de un aceite viscoso.

5 EM BAR calculado para C₅H₁₀N₂O₂S 151 (MH⁺), encontrado 151.

¹H RMN (d₆DMSO, 400MHz) δ 8,06 (3H, s), 7,64 (1H, t, J=5,7Hz), 6,75 (1H, dd, J=9,9 y 16,5Hz), 6,08 (1H, d, J=16,5 Hz), 6,05 (1H, d, J=9,9 Hz), 3,15 (2H, m), 2,88 (2H, m) ppm.

10 **Paso 3:** Preparación de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiacepán.

Se trató una solución de cloruro de 2-[(vinilsulfonil)amino]etanaminio (1,17 g, 6,24 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente, con trietilamina (0,87 ml, 6,24 mmol) y se agitó durante 28 horas. Se añadió gel de sílice (10 g) a la solución. El disolvente se evaporó al vacío y el gel de sílice restante se aplicó a una columna de gel de sílice y se cromatografió eluyendo con hidróxido de amonio al 4% en acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

15 EM BAR calculado para C₅H₁₀N₂O₂S 151 (MH⁺), encontrado 151.

¹H RMN (d₆DMSO, 400MHz) δ 7,19 (1H, s), 3,26 (2H, m), 2,95-2,85 (6H, m), 2,88 (2H, m) y 2,60 (1H, m) ppm.

20

Paso 4: Preparación de 1,1-dióxido de *tert*-butil 1,2,5-tiadiacepán-5-carboxilato.

A una solución de 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiacepán 90,10 g, 0,67 mmol) en piridina (1 ml) se añadió di-*tert*-butildicarbonato 0,174g, 0,799 mmol).

25 Después de 24 horas, la reacción se apagó con NaHCO₃ (solución acuosa saturada) y se extrajo dentro de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se desecaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂: 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco

30 EM BAR calculado para C₉H₁₈N₂O₄S 151 (MH⁺-Boc), encontrado 151.

¹H RMN (d₆DMSO, 400MHz) δ 7,46 (1H, m), 3,55 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,36-3,26 (2H, m), 3,06 (2H, m), 1,41 (9H, s) ppm.

Paso 5: Preparación de 1,1-dióxido de *tert*-butil 2-(7-([(4-fluorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-5-il)-1,2,5-tiadiacepán-5-carboxilato.

Una solución de 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida (0,188 g, 0,50 mmol), 1,1-dióxido de *tert*-butil 1,2,5-tiadiacepán-5-carboxilato (0,12 g, 0,45 mmol) y Cu₂O (0,071 g, 0,50 mmol) en piridina (3 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con CHCl₃ (100 ml). El filtrado se agitó durante 1 hora con tetraacetato etilendiamino disódico (0,2 g en 10 ml de agua) en presencia de aire. Los extractos orgánicos se agitaron durante 1 hora con tetraacetato etilendiamino disódico (0,2 g en 10 ml de agua) en presencia de aire. Los extractos orgánicos se desecaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante CLAR de preparación (sistema CLAR semipreparativo de Gilson y una columna YMC Combiprep Pro (50 X 20 mm D.I., C18, S-5 um, 120A) eluyendo con 5 - 95% de acetonitrilo/agua (ATF al 0,1%) a 15 ml/minuto) para dar el compuesto del título después de la liofilización.

¹H RMN (d₆DMSO, 400MHz) δ 9,28-9,18 (1,6H, m), 8,95(0,4H, m), 8,62 (0,6H, d, J=8,4Hz), 8,48 (1H, d, J=8,4Hz), 7,98-7,88 (1H, m), 7,54-7,42 (2H, m), 7,24-7,16 (2H, m), 4,75-4,45 (2H, m), 4,20-3,40 (8H, m), 1,43 (3,6H, s) 1,17 (5,4H, s) ppm. EM BAR calculado para C₂₅H₂₈FN₅O₆S 546 (MH⁺), encontrado 546.

20

Paso 6: Preparación de 1,1-dióxido trifluoroacetato de 2-(7-([(4-fluorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-5-il)-1,2,5-tiadiacepán-5-ium.

Una solución de 1,1-dióxido de *tert*-butil 2-(7-([(4-fluorobencil)amino]carbonil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-5-il)-1,2,5-tiadiacepán-5-carboxilato (0,088 g, 0,185 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 6 horas, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante CLAR preparativa (sistema de CLAR semipreparativa de Gilson) y columna YMC Combiprep Pro (50 X 20 mm D.I., C18, S-5 um, 120A) eluyendo con 5 - 95% acetonitrilo/agua (ATF al 0,1%) a 15 ml/minuto) para dar el compuesto del título después de la liofilización.

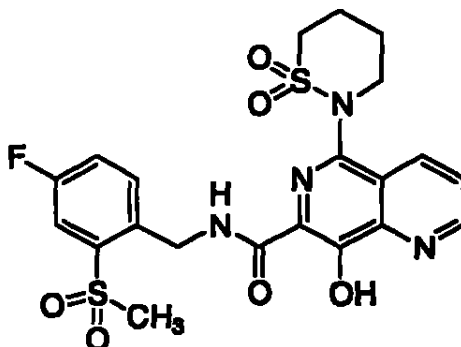
30

¹H RMN (d₆DMSO, 400MHz) δ 9,46 (1H, s), 9,24 (1H, d, J=4,1Hz), 8,59 (1H, d, J=8,4Hz), 7,95 (1H, dd, J=4,1 y 8,4Hz), 7,44 (2H, m), 7,19 (2H, m), 4,66 (2H, d, J=6,0Hz), 4,40-3,00 (8H, m), ppm.

EM BAR calculado para $C_{20}H_{20}FN_5O_4S$ 446 (MH^+), encontrado 446.

EJEMPLO 4

Sodio 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-7-([4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]-amino)carbonil)-1,6-naftiridín-8-olato



Paso 1: Preparación de 4-fluoro-2-(metiltio)benzonitrilo.

Se colocaron 2,4-difluorobenzonitrilo (2,0 g, 14,38 mmol) y tiometóxido (1,02 g, 14,38 mmol) en un balón de 100 ml desecado en horno, equipado con un condensador a reflujo. Se añadió tolueno (40 ml) y la solución de reacción se puso bajo una atmósfera de argón. La reacción se calentó a 90°C durante 48 horas. La reacción cruda se enfrió y concentró al vacío. El residuo fue tomado en cloruro de metileno y se extrajo con agua. La fase orgánica se desecó ($MgSO_4$), filtró y concentró para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de cloruro de metileno y se purificó en columna ISCO (110 g de sílice) con un gradiente de hexanos al 100% a hexanos al 80% /etilacetato al 20% durante 15 minutos, después con EtOAc al 20%/hexanos al 80% durante 5 minutos. Las fracciones recogidas se evaporaron al vacío para dar el material deseado en una proporción de 7,5:1 de 4-fluoro-2-(metiltio)benzonitrilo: 2-fluoro-4-(metiltio)benzonitrilo. El sólido blanco se llevó al paso siguiente sin más purificación.

^1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz, isómero de región principal) δ 7,56 (1H, dd, $J = 5,58, 8,51$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 2,38, 9,34$ Hz), 6,88 (1H, dt, $J = 2,38, 8,24$ Hz), 2,54 (3H, s) ppm.

El HRMS, masa exacta, calculada para C_8H_6FNS 167,0203, encontrada 167,0205

Paso 2: Preparación de 4-fluoro-2-(metilsulfonil)benzonitrilo.

- Se disolvió 4-fluoro-2-(metiltio)benzonitrilo (1,59 g, 9,51 mmol, mezcla 7,5:1 de isómeros de región del paso 1) en cloruro de metileno (50 ml) y se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (60% en peso, 4,6 g, 16 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de argón y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml). La fase orgánica todavía contenía algo del ácido 3-cloroperoxibenzoico por análisis LCMS de modo que se añadió 1 ml de DMSO y se agitó durante 1 hora. A continuación se extrajo la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), se desecó (MgSO₄), filtró y concentró para dar el material deseado a una proporción de 7:1 de 4-fluoro-2-(metilsulfonil)benzonitrilo:2-fluoro-4-(metilsulfonil)-benzonitrilo. La cristalización selectiva a partir de metanol, la filtración y desecación al vacío dio el deseado 4-fluoro-2-(metilsulfonil)benzonitrilo en forma de cristales blancos.
- ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz, isómero de región principal) δ 7,93 (1H, dd, J = 4,77, 8,51 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2,36, 7,70 Hz), 7,45 (1H, ddd, J = 2,56, 7,24, 8,47 Hz), 3,28 (3H, s) ppm.
- EI HRMS, masa exacta calculada para C₈H₆FNSO₂ 199,0103, encontrada 199,0103

Paso 3: Preparación de cloruro de 1-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)fenil]metanaminio.

- Se agregó 4-fluoro-2-(metilsulfonil)benzonitrilo (5,6 g, 28,11 mmol) a un frasco de Parr seco. Se añadieron etanol (50 ml) y HCl concentrado (10 ml) y la solución de reacción se puso bajo atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (1 gramo) y el recipiente de reacción se colocó en un equipo Parr de hidrogenación. La reacción se colocó bajo una atmósfera de H₂ (50 psi) y se agitó durante la noche. Después de la noche, la proporción de materia prima a producto era de 50:50. La reacción se filtró a través de celita y se concentró ligeramente. Se añadieron HCl concentrado (10 ml) y Pd al 10%/C (1 gramo) y la reacción volvió a ponerse bajo H₂ (50 psi). Nuevamente se agitó la reacción durante la noche. La reacción cruda se filtró a través de celita y se concentró para dar el material deseado en forma de un sólido blanco.
- ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ 7,86 (1H, dd, J = 2,74, 8,24 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 5,03, 8,51 Hz), 7,57 (1H, dt, J = 2,75, 8,15 Hz), 4,45 (2H, s), 3,27 (3H, s) ppm.

MS calculado para $C_8H_{10}FNO_2S$ 203 (MH^+), encontrado 204.

El HRMS, masa exacta calculada para $C_8H_{10}FNO_2S$ 203,0410, encontrada 203,0416

C,H,N calculado para $C_8H_{10}FNO_2S$ 1,1 HCl % C 39,49, %H 4,6, %N 5,76,
encontrado %C 39,50, %H 4,34, %N,5,56

5

Paso 4: Preparación de 7-carboxilato de metil 5-bromo-8-([(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)-1,6-naftiridina.

A una suspensión de 7-carboxilato de 5-bromo-8-hidroxi-1,6-naftiridina (5,0 g, 17,66 mmol, preparada como se indica en el ejemplo 113) en cloroformo (20 ml) bajo nitrógeno, se añadió *N,N,N*-diisopropiletilamina (3,72 ml, 26,49 mmol). Se añadió cloruro de 4-metilbencensulfonilo (4,04 g, 21,20 mmol) durante 5 minutos y la reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante una hora. La reacción completada se enfrió a 25 °C y se añadió metanol:agua 1:1 para precipitar el producto que se filtró, lavó con más metanol:agua 1:1 y se secó al vacío. Esto dio el producto deseado en forma de un sólido.

^1H RMN (*d*-DMSO, 400MHz) δ 9,03 (1H, dd, *J* = 4,4, 1 Hz), 8,64 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,0 Hz), 7,92 (1H, dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz), 7,70 (2H, d, *J* = 8,0), 7,40 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 3,76 (3H, m), 2,42 (3H, m) ppm.

EMAR BAR, masa exacta calculada para $C_{17}H_{13}BrN_2O_5S$ 436,9802 (MH^+),
encontrada 436,9807

Paso 5: Preparación de 7-carboxilato de metil 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-8-([(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)-1,6-naftiridina.

A una suspensión de 7-carboxilato de metil 5-bromo-8-([(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)-1,6-naftiridina (7,55 g, 17,27 mmol) en DMF desgasificada (20 ml) en un tubo a presión, se añadió 1,1-dióxido de 1,2-tiacinán (2,8 g, 20,7 mmol, preparado como en White y colab, *J.Org Chem.* 1987, 52: 2162) seguido de 2,2'-bipiridina (3,24 g, 20,7 mmol) y polvo de óxido de cobre (I) (2,96 g, 20,7 mmol). El tubo a presión se cerró y calentó a 118 °C durante la noche. Se agregó celita (0,5 g) a la suspensión resultante y ésta se filtró a través de un tapón de celita mojado con DMF. Los sólidos se lavaron con más DMF (10 ml) y el filtrado se transfirió a un frasco erlenmeyer grande (1 litro) equipado con barra de agitación de 2 pulgadas. El volumen se llevó a 200 ml con cloroformo y se agregó una solución de ácido etilendiamíntetraacético monohidratado (13,3 g, 35,7 mmol) en 140 ml de agua. La

mezcla bifásica se agitó vigorosamente, abierta al aire, durante 3 horas. La fase orgánica se separó y se volvió a tratar con otra solución de ácido etilendiamintetraacético monohidratado (13,3 g, 35,7 mmol) en 140 ml de agua durante la noche (16 horas). El material orgánico se separó y lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se redujo a un volumen pequeño al vacío. El producto solidificó durante la reducción del disolvente. El sólido se trituro y se secó para dar el producto deseado.

LCMS calculado para C₂₁H₂₁N₃O₇S₂ 492,082 (MH⁺), encontrado 492,51

10 **Paso 6:** Preparación de 7-carboxilato de metil 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-8-hidroxi-1,6-naftiridina.

A una solución de 7-carboxilato de metil 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-8-[[[4-metilfenil)sulfonyl]oxi]-1,6-naftiridina (6,0 g, 12,2 mmol) en DMF (50 ml) bajo nitrógeno a cero grados C, se añadió metóxido de sodio (49,40 ml, 24,70 mmol, 0,5 M in metanol). La solución fría se mantuvo bajo agitación durante una hora. Se añadió ácido acético (1,64 ml, 27,4 mmol) seguido de agua para precipitar el producto. Se permitió que la mezcla reposara durante una hora. La reacción cruda se filtró y los sólidos se lavaron con metanol:agua 1:1 y se secaron al vacío para dar el producto deseado.

20 ¹H RMN (*d*-DMSO, 400MHz) δ 9,20 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 8,61 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,91 (1H, dd, *J* = 8,4, 4,0 Hz), 3,96 (3H, m), 3,87 (1H, bs), 3,79 (1H, bs), 3,32 (2H, m), 2,27 (3H, m), 1,66 (1H, m) ppm.

EMAR BAR, masa exacta calculada para C₁₄H₁₅N₃O₅S 338,0805 (MH⁺), encontrada 338,0793

25 C, H, N calculado para C₁₄H₁₅ N₃O₅S 0,40 H₂O %C 48,80, %H 4,62, %N 12,20, encontrado %C 48,79, %H 4,35, %N 12,15.

Paso 7: Preparación de 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-N-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxamida.

30 A una suspensión de 7-carboxilato de metil 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-8-hidroxi-1,6-naftiridina (2,11 g, 6,26 mmol) en etanol (30 ml) en un frasco a presión, se añadió cloruro de 1-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil]metanaminio seguido de *N,N,N*-diisopropiletilamina (2,17 ml, 12,52 mmol). El frasco a presión se purgó con nitrógeno y se cerró. La reacción fue calentada a 80 °C durante 16 horas. La reacción

que contenía restos de sólidos se enfrió y se determinó que era incompleta mediante análisis LCMS. Se añadió DMF desgasificada (10 ml) para solubilizar los sólidos restantes, se volvió a sellar el tubo a presión y se volvió a calentar a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se transfirió a un balón y se redujo a un pequeño volumen empleando vacío. El residuo se sometió a partición entre el cloruro de metileno y la solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se redujo a un volumen pequeño al vacío. El residuo se cristalizó mediante el añadido de 5 ml de metanol. Los cristales se filtraron y desecaron al vacío para dar el compuesto del título.

5 ¹H RMN (*d*-DMSO, 400MHz) δ 13,41 (1H, s), 9,19 (2H, d, *J* = 4,0 Hz), 8,60 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,89 (1H, dd, *J* = 8,4, 4,0 Hz), 7,79-7,71 (2H, m), 7,64 (1H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 4,98 (2H, d, *J* = 3,6 Hz), 3,84 (2H, m), 3,48 (5H, m), 2,29 (3H, m), 1,69 (1H, bs) ppm.

APCI HRMS, masa exacta calculada para C₂₁H₂₁FN₄O₆S₂ 509,0960 (MH⁺),

15 encontrada 509,0936

C, H, N calculados para C₂₁H₂₁ F N₄O₆S₂ · 0,15 H₂O %C 49,33, %H 4,20, %N 10,96, encontrado %C 49,37, %H 4,08, %N 10,85.

Paso 8: Preparación de 8-olato de sodio-5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-7-
20 ([4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil)-1,6-naftiridina.

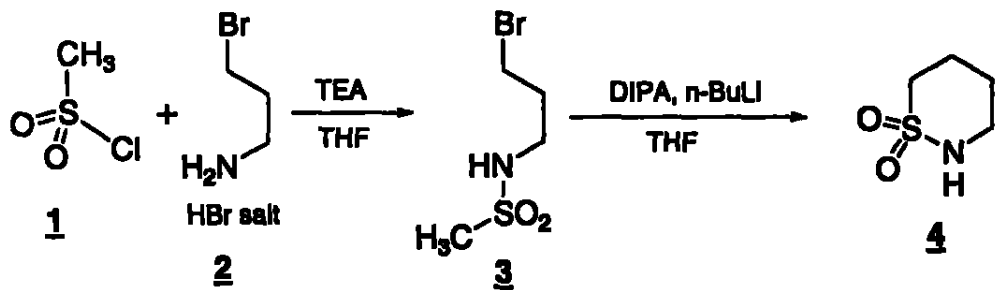
A una suspensión de la base libre (0,25 g, 0,5 mmol) del paso 7 en acetona (10 ml) se añadió metanol (2 ml) y solución acuosa 1 N de NaOH (0,49 ml, 0,49 mmol). La solución amarilla se redujo a un volumen pequeño y el residuo fue cristalizado a partir de metanol. Los cristales se filtraron y desecaron al vacío para dar
25 la forma de sal de sodio del compuesto del título.

¹H RMN (*d*-DMSO, 400MHz) δ 12,41 (1H, m), 8,79 (1H, dd, *J* = 4,0, 1,6 Hz), 8,26 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 7,71-7,57 (3H, m), 7,54 (1H, dd, *J* = 8,4, 4,0 Hz), 4,90 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 3,88-3,77 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,20 (1H, m), 2,50 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,49 (1H, m) ppm.

30 APCI BAR, masa exacta calculada para C₂₁H₂₀FN₄O₆S₂ 531,0779 (M+Na), encontrada 531,0811

C, H, N calculado para C₂₁H₂₀ F N₄ Na O₆S₂ · 0,85 H₂O %C 46,21, %H 4,01, %N 10,27, encontrado %C 46,19, %H 3,68, %N 10,02.

EJEMPLO 5
Preparación de 1,4-butansultam



[salt - sal]

5

	Peso	PF	Moles	Equiv.	Densidad	Volumen
MsCl (1)	2,36 Kg	114,55	20,6	1,03	1,480	1,59 l
3-bromopropil- amina (2), sal de Br	4,40 Kg	220	20,0	1,00		
TEA	4,07 Kg	101,19	40,2	2,01	0,726	5,60 l
THF					43 + 4 + 8 = 55 l	
DIPA	481 g	101,19	4,75	0,25	0,722	666 ml
1,10-Fenantrolina	4,11 g	180,21				
n-BuLi, 1.6 M en hexano						

La sal HBr de 3-bromopropilamina (2) y THF (43 litros) se colocaron un balón de 72 litros bajo N₂ y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C. Se conectaron al frasco dos embudos goteros. Uno se cargó con TEA y el otro con una solución de MsCl (1) y THF (4 litros). El contenido de los embudos se añadió aproximadamente a la misma velocidad (TEA se añadió algo más rápidamente que MsCl) mientras se mantenía una temperatura de reacción interna inferior a 10 °C. El añadido necesitó 2 horas. La suspensión blanca obtenida se calentó a 23 °C y se añejó por 1 hora. Los sólidos suspendidos (una mezcla de TEA-HBr y TEA-HCl) se extrajeron por filtración a través de frita seca. El bizcocho se lavó con THF (8 litros). La combinación del filtrado y enjuague del bizcocho, una solución de THF de 3, se recogió en un balón de 100 litros bajo N₂. Se agregó a la solución de 3 la 1,10-fenantrolina y DIPA y la

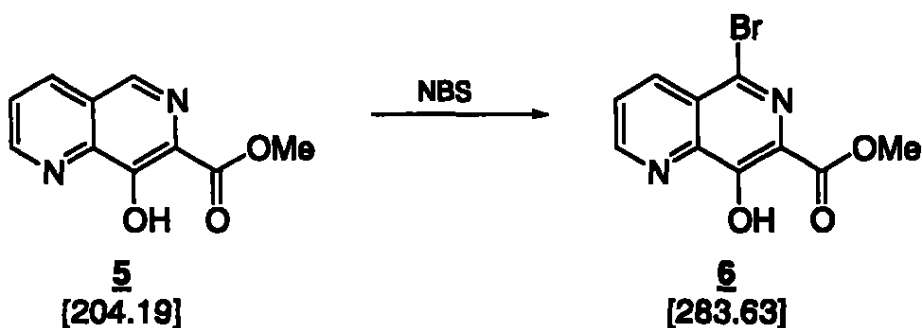
- solución obtenida se enfrió a -30 °C. Se agregó *n*-BuLi durante un período de unas 4 horas, manteniendo la temperatura interna inferior a -20 °C. Después de añadir 1,25 equivalentes del *n*-BuLi la mezcla de reacción tomó un color marrón oscuro, que permaneció a medida que se completaba el añadido. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 3 horas. Se extrajo una alícuota pequeña y se sometió a partición entre NH₄Cl saturado y EtOAc. El EtOAc se evaporó y el residuo se examinó por ¹H RMN para confirmar el consumo de 3 y la conversión a 4. A la mezcla de reacción a 0 °C se agregó solución acuosa saturada de NH₄Cl (12 litros, el primer litro lentamente, observándose un aumento del calor a 6 °C) y luego salmuera (12 litros). Las fases se sometieron a partición y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 litros). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (4 litros) y se concentraron al vacío hasta unos 12 litros. El disolvente se cambió a EtOAc (usándose 20 litros) manteniendo un volumen de 12 litros. Después de cambiar el disolvente se obtuvo una suspensión amarilla. Se agregó *n*-heptano (20 litros) manteniendo la agitación y la suspensión se enfrió a 5 °C. Después de una hora de añejamiento, los sólidos se reunieron sobre una frita y se enjuagaron con EtOAc/*n*-heptano 3:5 frío (5 °C). El bizcocho mojado se desecó por 24 horas bajo una corriente de N₂ seco para dar 1,44 Kg (53% proveniente de 2) de sultam 4 en forma de un sólido amarillo cristalino.

20

EJEMPLO 6

Preparación de 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-*N*-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxamida a partir de 7-carboxilato de metil 5-bromo-8-hidroxi-1,6-naftiridina

- 25 Paso 1: Éster metílico del ácido 5-bromo-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxílico



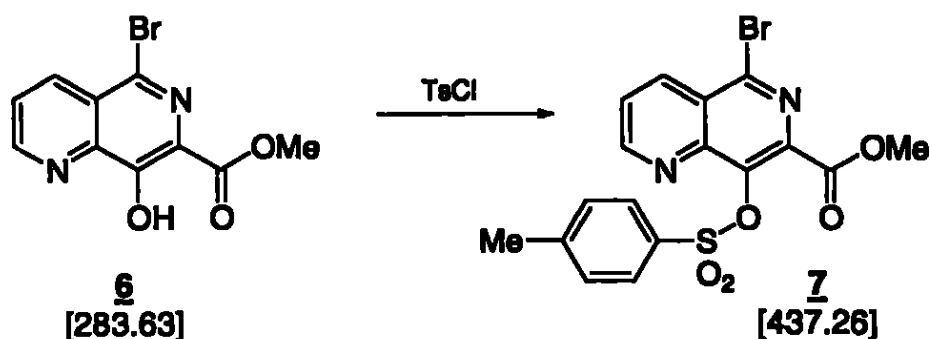
Se agregó *N*-bromosuccinimida (7,83 g, 44,0 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxílico (**5**, 8,17 g, 40,0 mmol) en cloroformo (32 ml) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura a 20-50 °C y la mezcla se afeitó durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla se transformó en una suspensión espesa, que podía agitarse, y el análisis por CLAR indicó que quedaba <2% de material inicial. La mezcla se enfrió a 30 °C durante 15 minutos. Se añadió MeOH (64 ml) durante 30 minutos y luego se agregó una mezcla 1:1 de MeOH y agua (64 ml) durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a -40 °C durante 30 minutos y se afeitó a -40 °C durante 30 minutos. La mezcla fría se filtró y el sólido se lavó con MeOH:agua 1:1 (100 ml) a 10 a 20 °C. El sólido cristalino blanco grisáceo se desecó bajo una corriente de nitrógeno para dar 10,48 g (rendimiento del 93%) de éster metílico del ácido 5-bromo-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxílico (**6**).

Tiempos CLAR de retención: **5** = 2,2 min, **6** = 6,0 min. Condiciones CLAR: Columna ACE 3 C18 de 150 × 4,6 mm, elución isocrática con MeCN al 30% en solución acuosa al 0,025% de H₃PO₄ a 1 ml/min, 25 °C con detección a 254 nm;

Tiempos CLAR de retención: **5** = 1,8 min, **6** = 3,1 min. Condiciones CLAR: Columna ACE 3 C18 de 150 × 4,6 mm, elución isocrática con MeCN al 46% en solución acuosa al 0,025% de H₃PO₄ a 1 ml/min, 25 °C con detección a 254 nm.

¹³C RMN de **6** (CDCl₃, 100 MHz): 169,7, 156,3, 154,5, 143,9, 137,1, 132,4, 128,0, 126,1, 124,2, 53,4.

Paso 2: Éster metílico del ácido 5-bromo-8-(4-toluensulfonilo)-1,6-naftiridín-7-carboxílico



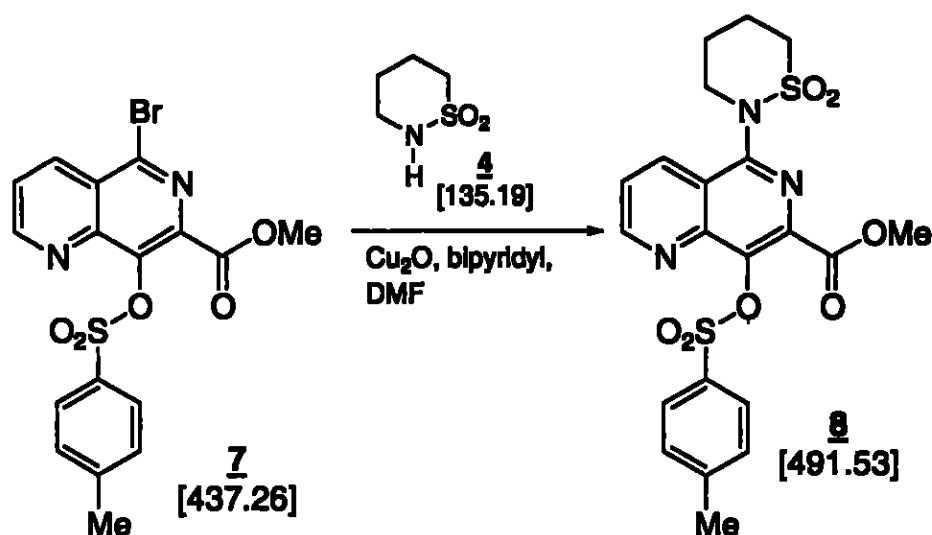
Se agregó trietilamina (0,759 g, 7,50 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 5-bromo-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxílico (**6**, 1,415 g, 5,000 mmol) en cloroformo (5 ml) durante 5 minutos, manteniendo la temperatura a 20-50

°C para dar una suspensión amarilla. Se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (1,15 g, 6,00 mmol) durante más de 5 minutos, manteniendo la temperatura a 20–40 °C para dar una solución amarilla. La mezcla se añejó a 40 °C por 2 horas durante las cuales se precipitó un sólido cristalino a partir de la mezcla y el color se apagó (el análisis CLAR indicó que quedaba <0,5% del material inicial). La mezcla se enfrió a 20 °C durante 15 minutos. Se añadió MeOH (10 ml) durante 30 minutos y luego una mezcla 1:1 de MeOH:agua (10 ml) durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a –40 °C durante 30 minutos y se añejó a –40 °C durante 30 minutos. La mezcla fría se filtró y el sólido se lavó con 1:1 de MeOH:agua (10 ml), MeOH (5 ml), MTBE (10 ml) y hexanos (10 ml), todos a temperaturas de 10–20 °C. El sólido cristalino, blanco grisáceo, se lavó bajo una corriente de nitrógeno para dar 2,112 g (rendimiento del 97%) de éster metílico del ácido 5-bromo-8-(*p*-toluensulfonilo)-1,6-naftiridín-7-carboxílico (**7**).

Tiempos CLAR de retención: **6** = 3,1 min, **7** = 12,4 min. Condiciones CLAR: Columna ACE 3 C18 de 150 × 4,6 mm, elución isocrática con MeCN al 46% en solución acuosa de H₃PO₄ al 0,025%, a 1 ml/min, 25 °C con detección a 254 nm.

¹³C RMN de **7** (d₆-DMSO, 100 MHz): 163,2, 157,0, 146,5, 145,8, 141,9, 141,3, 139,2, 137,2, 132,3, 130,4, 129,0, 127,6, 127,1, 53,3, 21,7.

Paso 3: Éster metílico del ácido 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-8-(4-toluensulfonilo)-1,6-naftiridín-7-carboxílico.



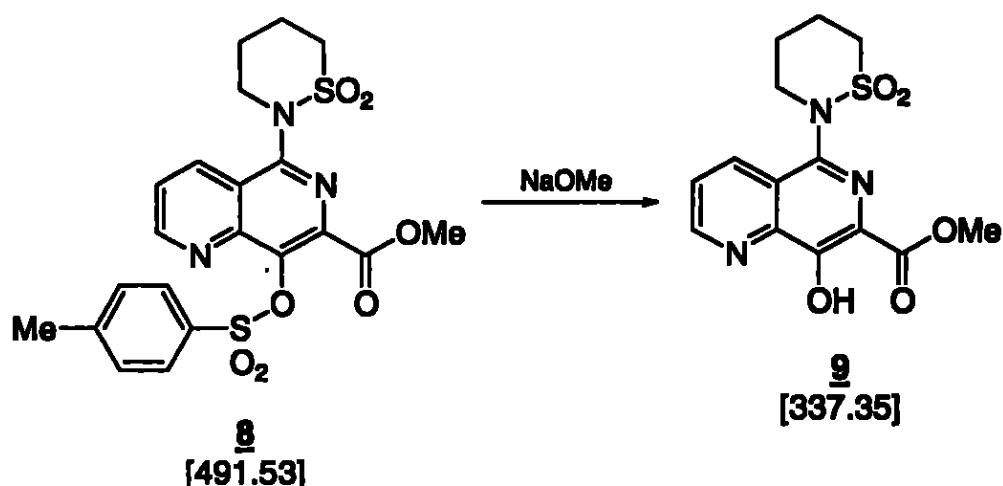
[bipyridyl] – bipyridilo]

Se desgasificó una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-8-(*p*-toluensulfonilo)-1,6-naftiridín-7-carboxílico (**7**, 2,186 g, 5,000 mmol), 1,4-butan-
sultam (**4**, 811 mg, 6,00 mmol), óxido de cobre (I) (858 mg, 6,00 mmol, <5
micrones), 2,2'-bipiridilo (937 mg, 6,00 mmol) y DMF (10 ml), agitando bajo una
5 corriente de nitrógeno durante 1 minuto y se calentó a 120 °C por 4 horas. La
suspensión marrón se volvió una solución de color rojo oscuro, quedando una
pequeña cantidad de óxido de cobre (I) sin disolver (el análisis CLAR indicó que
quedaba <0,5% de material inicial). La mezcla se diluyó con cloroformo (10 ml). Se
añadió Solkaflok (200 mg) y la mezcla resultante se filtró a través de un tapón de
10 Solkaflok. El tapón se lavó con cloroformo (10 ml) y los filtrados combinados se
agitaron vigorosamente con una solución de sal disódica dihidratada de EDTA (3,8 g,
10,2 mmol) en agua (40 ml) mientras se burbujeaba lentamente aire durante 40
minutos. La fase acuosa superior tomó un color turquesa mientras que la fase orgánica
inferior tomó un color amarillo. La fase orgánica se lavó con una solución de sal
15 disódica de EDTA (1,9 g, 5,1 mmol) en agua (30 ml) y una solución de bisulfato de
sodio monohidratado (0,87 g, 6,3 mmol) en agua (30 ml). Cada una de las tres fases
acuosas previas se volvió a extraer secuencialmente con una porción de cloroformo
(15 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Los
extractos orgánicos secos se concentraron y el disolvente se cambió a un volumen
20 final de 15 ml de MeOH usando un total de 30 ml de MeOH para el cambio a presión
atmosférica. El producto se cristalizó durante el cambio de disolvente. La suspensión
resultante se enfrió a 0 °C durante 30 minutos y se añejó a 0 °C por 30 minutos. La
suspensión se filtró en frío y el sólido se lavó con MeOH (15 ml). El sólido blanco
grisáceo se desecó bajo una corriente de nitrógeno para dar 1,910 g (78%) de éster
25 metílico del ácido 5-(*N*-1,4-butansultam)-8-(*p*-toluensulfonilo)-1,6-naftiridín-7-
carboxílico (**8**).

Tiempos CLAR de retención: **7** = 12,4 min, **8** = 10,3 min, DMF = 1,3 min, Bipy =
1,5 min. Condiciones CLAR: Columna ACE 3 C18 de 150 × 4,6 mm, elución
isocrática con MeCN al 46% en solución acuosa al 0,025% de H₃PO₄ a 1 ml/min, 25
30 °C con detección a 254 nm.

¹³C RMN de **8** (CDCl₃, 100 MHz): 164,2, 155,3, 151,9, 146,7, 145,4, 141,2,
137,8, 135,3, 133,6, 129,6, 128,9, 125,4, 124,3, 53,4, 52,9, 48,7, 24,2, 22,0, 21,7,

Paso 4: · Éster metílico del ácido 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxílico.

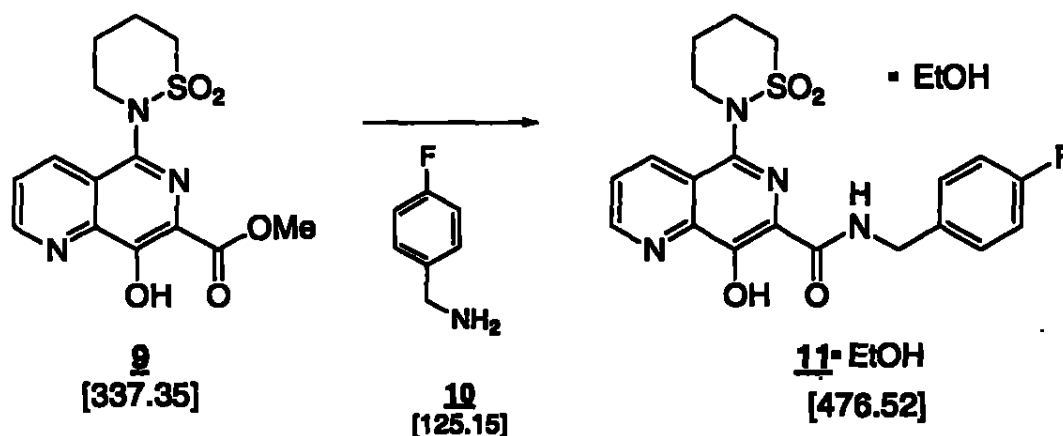


Se disolvió éster metílico del ácido 5-(*N*-1,4-butansultam)-8-(*p*-toluensulfoniloxi)-1,6-naftiridín-7-carboxílico (**8**, 1,597 g, 3,250 mmol) en DMF (3,25 ml) a 40 °C y se transfirió a una solución de NaOMe 0,5 M en MeOH (16,25 ml, 8,125 mmol) durante aproximadamente 1 a 2 minutos a 20-25 °C. La mezcla homogénea amarilla resultante se calentó a 50 °C y se añejó durante 5 minutos (el análisis CLAR indicó que quedaba <0,5% de material inicial). La mezcla se enfrió a 25 °C durante 15 minutos y se añejó a 25 °C por 15 minutos durante los cuales se depositó un precipitado cristalino amarillo. Se añadió ácido acético (390 mg, 6,50 mmol) durante 1 minuto (el color amarillo se atenuó) y luego agua (32,5 ml) durante 15 minutos, a 25 °C. La suspensión se añejó durante 30 minutos a 25 °C y se filtró. El bizcocho filtrado se lavó con 1:1 de MeOH:agua (32,5 ml) y luego con 1:1 de MTBE:hexanos (8 ml). El bizcocho filtrado se desecó bajo una corriente de nitrógeno para dar 1,064 g (97%) de éster metílico del ácido 5-(*N*-1,4-butansultam)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxílico (**9**) como un sólido cristalino blanco grisáceo.

Tiempos CLAR de retención: **8** = 10,3 min, **9** = 2,9 min. Condiciones CLAR: Columna ACE 3 C18 de 150 × 4,6 mm, elución isocrática con MeCN al 46% en solución acuosa al 0,025% de H₃PO₄ a 1 ml/minuto, 25 °C con detección a 254 nm.

¹³C RMN de **9** (d₆-DMSO, 100 MHz): 167,8, 154,4, 153,5, 143,9, 143,7, 135,2, 125,9, 125,2, 124,4, 53,2, 53,1, 49,1, 24,4, 21,9.

Paso 5: Monoetanolato de 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxamida.



- Se calentó a 75-77 °C una suspensión de éster metílico del ácido 5-(N-1,4-butansultam)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxílico (**9**, 1,012 g, 3,00 mmol) y 4-fluorobencilamina (**10**, 1,314 g, 10,5 mmol) en EtOH (9,0 ml) por 2 horas durante las cuales la mezcla formó una solución homogénea de color amarillo (el análisis CLAR indicó que quedaba <0,5% del material inicial). Se añadió ácido acético (0,630 mg, 10,5 mmol) durante 1 minuto (el color amarillo se atenuó) y luego agua (9,0 ml) durante 10 minutos, a 75 °C. Cerca del final del agregado del agua comenzó a precipitar un sólido cristalino blanco grisáceo. La suspensión se enfrió a 0 °C durante 30 minutos y luego se afejó por 30 minutos a 0 °C y se filtró. El bizcocho filtrado se lavó con HOAc al 5% en 1:1 de EtOH:agua (5 ml), luego con 1:1 de EtOH:agua (10 ml) y finalmente con EtOH (5 ml). El bizcocho filtrado se desecó bajo corriente de nitrógeno para dar 1,343 g (94%) del monoetanolato de 5-(N-1,4-butansultam)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxamida (**11**) en forma de un sólido cristalino blanco grisáceo.

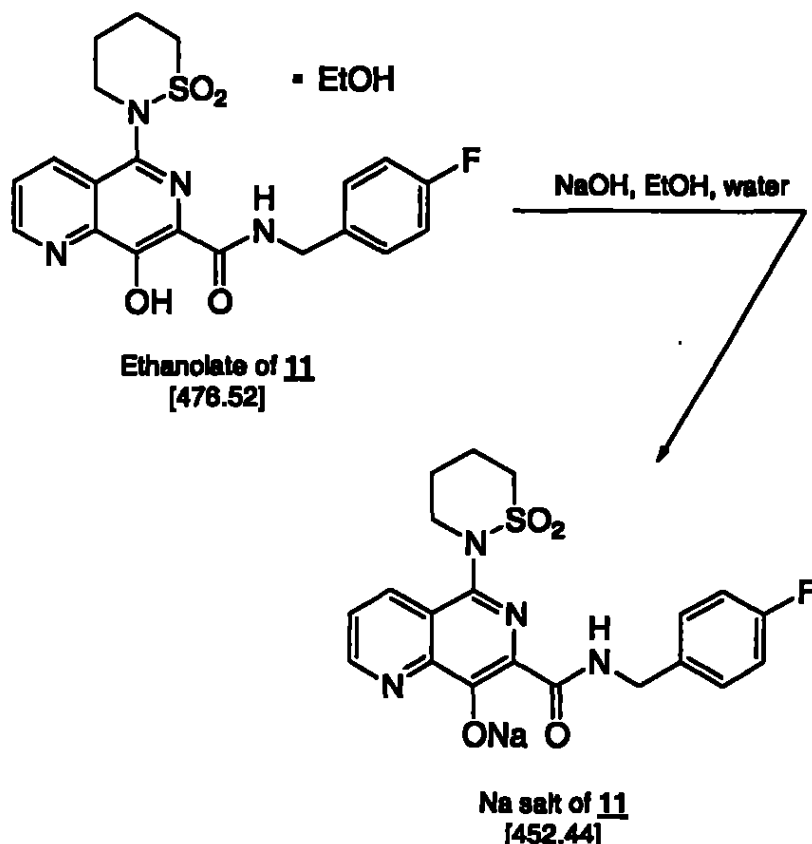
Tiempos CLAR de retención: **9** = 2,9 min, **11** = 6,7 min, **10** = 1,4 min, impurezas presentes en **10** = 4,3 min. Condiciones CLAR: Columna ACE 3 C18 de 150 × 4,6 mm, elución isocrática con MeCN al 46% en solución acuosa al 0,025% de H₃PO₄ a 1 ml/min, 25 °C con detección a 254 nm;

Tiempos de retención CLAR: **9** = 10,9 min. Condiciones CLAR: Columna ACE 3 C18 de 150 × 4,6 mm, elución isocrática con MeCN al 24% en solución acuosa al 0,025% de H₃PO₄ a 1 ml/min, 25 °C con detección a 254 nm.

¹H RMN (d6-DMSO, 400 MHz): 9,25 (t, J=6,4, 1H), 9,16 (d, J=8,4, 1H), 8,56 (d, J=8,4, 1H), 7,86 (dd, J=8,4, 4,1, 1H), 7,41 (dd, J=8,4, 5,7, 2H), 7,16 (t, J=8,8, 2H), 4,60 (d, 6,3, 2H), 4,00-3,70 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 3H), 1,7 (m, 1H).

5

Paso 6: Sal de sodio de 5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxamida



[water – agua; ethanolate of – etanolato de; Na salt of – sal de sodio de]

10

Se disolvió monoetanolato de 5-(N-1,4-butansultam)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxamida (**11**) (1,207 g, 2,533 mmol) en una mezcla de EtOH (24 ml) y agua (11 ml) calentando a 78 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa 5M de NaOH (0,608 ml, 3,04 mmol) durante 15 minutos a 78 °C. Se depositó un precipitado cristalino amarillo. La mezcla se afejó a 78 °C durante 20 minutos y luego se enfrió a 20 °C durante 30 minutos y se afejó por 30

15

minutos a 20 °C. La suspensión se filtró y el bizcocho filtrado se lavó con 2:1 de EtOH:agua (5 ml) y EtOH (15 ml). El bizcocho filtrado se desecó bajo una corriente de nitrógeno para dar 1,088 g (95%) de la sal de sodio de 5-(N-1,4-butansultam)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridín-7-carboxamida (sal de sodio de 11) en forma de un sólido cristalino amarillo.

La sal de sodio se analizó mediante calorimetría exploratoria diferencial a una tasa de calentamiento de 10 °C/minuto, en una copa abierta bajo corriente de nitrógeno, hallándose que presentaba una curva DSC que exhibía una endoterma con una temperatura máxima de unos 348 °C y un calor de fusión asociado de aproximadamente 45 J/g seguido de una exoterma con una temperatura máxima de aproximadamente 352 °C y un calor de fusión asociado de aproximadamente 45 J/g.

El patrón XRPD de la sal de Na fue generado en un instrumento Philips de difracción de polvo por radiografía analítica (XRPD) con generador XRG 3100 usando una exploración continua de 2 a 40 grados 2 theta durante unos 126 minutos. El patrón XRPD obtenido se analizó usando un programa Philips X'Pert Grafics and Identify. Como fuente se usó radiación K-alfa 1 de cobre. El experimento se realizó bajo condiciones ambientales. El patrón XRPD demostró presentar picos de difracción característicos correspondientes a espacios d de 12,63, 5,94, 5,05 , 4,94, 4,81, 4,61, 4,54, 4,34, 3,88, 3,73, 3,49, 3,45, 3,22, 3,15, 3,12 y 2,86 angstroms.

La sal de sodio se molió a chorro para dar cristales con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 3 a 5 micrones (comparados con aproximadamente 20 a 25 micrones para el material no molido), para usar en las fórmulas de administración oral. La sal molida a chorro exhibió mejor biodisponibilidad oral que la sal sin moler.

EJEMPLO 7

Composición oral

Como una realización específica de una composición oral de un compuesto de este invento, se formulan 50 mg de compuesto del ejemplo 1 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula 0 de gelatina dura.

EJEMPLO 8

Ensayo de integrasa del VIH: Transferencia de cadena catalizada por integrasa recombinante

Se efectuaron ensayos para la actividad de la integrasa, de transferencia de cadenas de acuerdo con Wolfe, A.L. y colab., *J. Virol.* 1996, 70: 1424-1432, para integrasa recombinante, excepto que: (i) los ensayos usaron complejos previamente ensamblados de integrasa de transferencia de cadenas; (ii) la reacción de transferencia de cadenas se realizó en presencia de inhibidor en $MgCl_2$ 2,5 mM, usando 0,5 a 5 nM de un sustrato de ADN objetivo rotulado con 3' FITC

10

5'	TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT	fitc	3'
3' fitc	ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA		5'

y (iii) los productos de transferencia de cadena se detectaron usando un conjugado de fosfatasa alcalina contra anticuerpos FITC y un sustrato quimioluminiscente de fosfatasa alcalina. Los compuestos representativos ensayados en la prueba de la integrasa demostraron una CI_{50} menor que aproximadamente 100 micromolar.

Para obtener más descripción sobre la conducción de la prueba usando complejos previamente ensamblados, se puede consultar Hazuda y colab., *J. Virol.* 1997, 71: 7005-7011; Hazuda y colab., *Drug Design y Discovery* 1997, 15: 17-24; y Hazuda y colab., *Science* 2000, 287: 646-650.

EJEMPLO 9

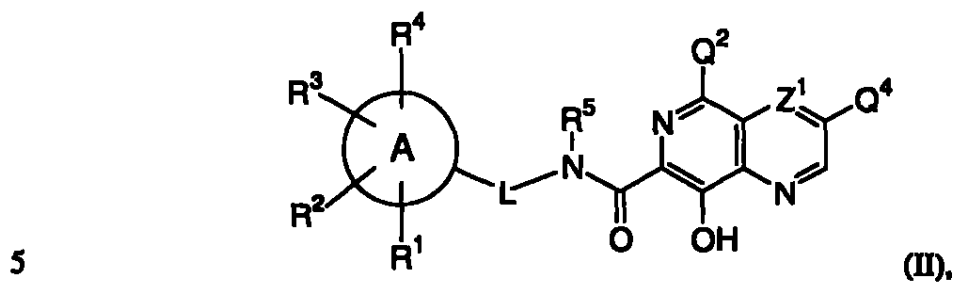
Ensayo para inhibición de la replicación del VIH

Se efectuaron ensayos para la inhibición de la infección aguda por el VIH de las células linfoides T, de acuerdo con Vacca, J.P. y colab., (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91, 4096. Los compuestos representativos ensayados en esta prueba demostraron CI_{50} menor que aproximadamente 20 micromolar.

Aunque la especificación previa enseña los principios del presente invento, ofreciéndose los ejemplos para fines de ilustración, la práctica del invento comprende todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

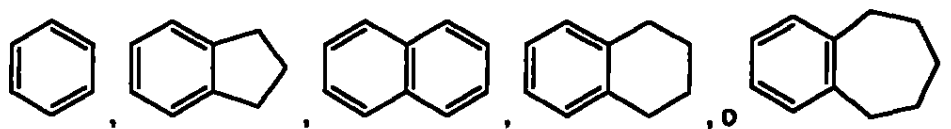
1. Un compuesto de la Fórmula (I):



donde

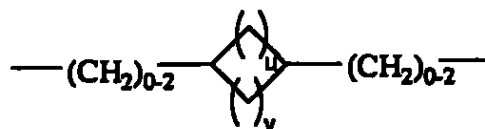
A es

10



L es

- 15
- (i) una sola unión;
 - (ii) $-(CH_2)_{1-3}-$, que es sustituido optativamente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, $-OH$, $-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2$ -fenilo, fenilo, bencilo, $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH(OH)$ -fenilo y $-CH(NH_2)$ -fenilo;
 - (iii) $-(CH_2)_{0-1}-CH=CH-(CH_2)-$, que es sustituido optativamente
 - 20 con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, $-OH$, $-C_{1-4}$ alquilo y $-O-C_{1-4}$ alquilo;
 - (iv)



, donde u y v son, en

cada caso, números enteros con un valor de 0 a 4, siempre que la suma de $u + v$ sea 1, 2, 3 ó 4; o

(v) una cadena que contiene un heteroátomo que es

5 -N(R^a)-(CH₂)₁₋₂-, -CH₂-OC(=O)-CH₂-, o -CH₂-C(=O)O-CH₂-;

Z¹ es N o C-Q3;

Q^2 y Q^3 son como se define en (i) o (ii) , como sigue:

10 (i) Q^2_{es}

- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄ alquilo,
- (3) -C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (4) -O-C₁₋₄ alquilo,
- (5) -O-C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (6) halo,
- (7) -CN,
- (8) -C₁₋₄ alquilo-OR^a,
- (9) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
- (10) -(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
- (11) -(CH₂)₀₋₂SR^a,
- (12) -N(R^a)₂,
- (13) -C₁₋₄ alquilo -N(R^a)₂,
- (14) -(CH₂)₀₋₂C(=O)N(R^a)

15

- 20

25

30

(15) $-G-C_{1-6}$ alquilo- $C(=O)N(R^a)_2$, donde G es O, S, $N(R^a)$, o $N(SO_2R^a)$,

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

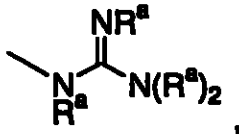
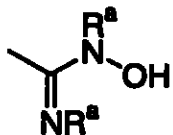
(17) $-(CH_2)_{1-3}-N(R^a)-C(R^a)=O$,

(18) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}-[C(=O)]_{0-1}-N(R^a)_2$,

(19) $-C(=O)-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo sustituido con 1 ó 2 $-OR^a$,

(20) $-SO_2R^a$,

(21) $-N(R^a)SO_2R^a$,

- (22) -C₂₋₄ alquenilo,
 (23) -C₂₋₄ alquenilo-C(=O)-N(R^a)₂,
 (24) -C₂₋₃ alquinilo,
 (25) $\text{—C=C—CH}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$,
 (26) $\text{—C=C—CH}_2\text{OR}^a$,
 (27) $\text{—C=C—CH}_2\text{SR}^a$,
 (28) $\text{—C=C—CH}_2\text{SO}_2\text{R}^a$,
 (29) ,
 (30) ,
 (31) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-SR^a,
 (32) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-OR^a,
 (33) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)₂,
 (34) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)-C(R^a)=O,
 (35) -N(R^a)-C₀₋₄ alquilo-[C(=O)]₁₋₂N(R^a)₂,
 (36) -N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-CO₂R^a,
 (37) -N(R^a)C(=O)N(R^a)-C₁₋₄ alquilo-C(=O)N(R^a)₂,
 (38) -N(R^a)C(=O)-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)₂,
 (39) -N(R^a)-SO₂-N(R^a)₂,
 (40) -R^k,
 (41) -C₁₋₄ alquilo sustituido con R^k,
 (42) -C₁₋₄ fluoroalquilo sustituido con R^k,
 (43) -C₂₋₅ alquenilo-R^k,
 (44) -C₂₋₅ alquinilo-R^k,
 (45) -O-R^k,
 (46) -O-C₁₋₄ alquilo-R^k,
 (47) -S(O)_n-R^k,
 (48) -S(O)_n-C₁₋₄ alquilo-R^k,
 (49) -O-C₁₋₄ alquilo-OR^k,
 (50) -O-C₁₋₄ alquilo-O-C₁₋₄ alquilo-R^k,
 (51) -O-C₁₋₄ alquilo-S(O)_nR^k,

- (52) $-N(R^c)-R^k$,
 (53) $-N(R^c)-C_{1-4}$ alquilo sustituido con uno o dos grupos R^k ,
 (54) $-N(R^c)-C_{1-4}$ alquilo- OR^k ,
 (55) $-C(=O)-R^k$,
 5 (56) $-C(=O)N(R^a)-R^k$,
 (57) $-N(R^a)C(=O)-R^k$,
 (58) $-C(=O)N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- R^k , o
 (59) $-N(R^a)-C_{0-4}$ alquilo- $S(O)_nR^k$;
- 10 Q^3 es
- (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
 (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 15 (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (6) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
 (7) $-CN$,
 (8) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a , o
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con R^k ; o
- 20 (ii) como alternativa, Q^2 y Q^3 junto con los átomos de carbono a los cuales se vinculan y el átomo de carbono de anillo fundido conectado entre medio, forman un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, donde el heterociclo contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre y donde el
- 25 heterociclo es optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de
- (1) $-C_{1-4}$ alquilo,
 (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 30 (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (6) halo,
 (7) $-CN$,
 (8) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo- $S(O)_nR^a$,

- 5
- (10)

-C₁₋₄ alquilo-N(R^a)₂,
- (11)

-C₁₋₄ alquilo-C(=O)-N(R^a)₂,
- (12)

-C₁₋₄ alquilo-CO₂R^a,
- (13)

oxo,
- (14)

-R^k y
- (15)

-C₁₋₄ alquilo sustituido con R^k;

Q⁴ es:

- 10
- (1)

-H,
- (2)

-C₁₋₄ alquilo,
- (3)

-C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (4)

-O-C₁₋₄ alquilo,
- (5)

-O-C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (6)

halo seleccionado a partir de -F, -Cl y -Br,
- 15
- (7)

-CN,
- (8)

-C₁₋₆ alquilo-OR^a,
- (9)

-N(R^a)₂, o
- (10)

-C₁₋₆ alquilo -N(R^a)₂;

20 cada uno de R¹ y R² es independientemente:

- 25
- (1)

-H,
- (2)

-C₁₋₄ alquilo,
- (3)

-C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (4)

-O-C₁₋₄ alquilo,
- (5)

-O-C₁₋₄ fluoroalquilo,
- (6)

-OH,
- (7)

halo,
- (8)

-CN,
- (9)

-C₁₋₄ alquilo-OR^a,
- 30
- (10)

-(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
- (11)

-(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
- (12)

-(CH₂)₀₋₂SR^a,
- (13)

-N(R^a)₂,
- (14)

-C₁₋₄ alquilo N(R^a)₂,

- (15) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
 (16) $-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-SO_2R^a$,
 (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 5 (19) $-O-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (20) $-O-C_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
 (21) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $NH-CO_2R^a$,
 (22) $-O-C_{2-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (23) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
 10 (24) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (25) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (26) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (27) $-R^k$,
 (28) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^k ,
 15 (29) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^k ,
 (30) $-O-R^k$,
 (31) $-O-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 (32) $-S(O)_n-R^k$,
 (33) $-S(O)_n-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 20 (34) $-O-C_{1-4}$ alquilo- OR^k ,
 (35) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $O-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 (36) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $S(O)_nR^k$, o
 (37) $-C_{0-4}$ alquilo- $N(R^b)(R^k)$;
- 25 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente
- (1) $-H$,
 (2) halo,
 (3) $-CN$,
 (4) $-OH$,
 30 (5) C_{1-4} alquilo,
 (6) C_{1-4} fluoroalquilo,
 (7) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 (8) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,

- (10) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
- (11) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
- (12) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo- $\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}^a$, o
- (13) $-\text{O}-\text{C}_{2-4}$ alquilo- $\text{N}(\text{R}^a)_2$;

5

 R^5 es

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo, optativamente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ fluoroalquilo, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ y $-\text{CO}_2\text{R}^a$;
- (3) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ fluoroalquilo, $-\text{S}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{CN}$ y $-\text{OH}$, o
- (4) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo sustituido con fenilo;

10

15

cada R^a es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{C}_{1-4}$ alquilo;cada R^b es independientemente:

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo,
- (3) $-\text{C}_{1-4}$ fluoroalquilo,
- (4) $-\text{R}^k$,
- (5) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo- R^k ,
- (6) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^k$, o
- (7) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$;

20

25

cada R^c es independientemente

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo,
- (3) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo sustituido con $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, o
- (4) $-\text{C}_{1-4}$ alquilo-fenilo, donde el fenilo es optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4}

30

fluoroalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH;

cada R^k es independientemente:

- 5 (1) arilo seleccionado a partir de fenilo y naftilo, donde arilo no es sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 10 (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
(c) C₁₋₆ fluoroalquilo,
(d) -O-C₁₋₆ alquilo,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) fenilo,
(g) -S-C₁₋₆ alquilo,
- 15 (h) -CN,
(i) -OH,
(j) feniloxi, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 20 (i) halógeno,
(ii) C₁₋₆ alquilo,
(iii) C₁₋₆ fluoroalquilo y
(iv) -OH,
- 25 (k) -N(R^a)₂,
(l) -C₁₋₆ alquilo-N(R^a)₂,
(m) -R^t,
(p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ y
(q) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a;
- 30 (2) -C₃₋₇ cicloalquilo, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
(c) -O-C₁₋₆ alquilo,
(d) C₁₋₆ fluoroalquilo,

- (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) -CN,
(h) fenilo y
(j) -OH;
- 5 (3) -C₃₋₇ cicloalquilo fundido con un anillo fenilo, no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
(c) -O-C₁₋₆ alquilo,
10 (d) C₁₋₆ fluoroalquilo,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) -CN y
(g) -OH;
- (4) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1
15 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heteroaromático no es sustituido o es sustituido con nitrógeno o carbono con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
20 (c) C₁₋₆ fluoroalquilo,
(d) -O-C₁₋₆ alquilo,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) fenilo,
(g) -S-C₁₋₆ alquilo,
25 (h) -CN,
(i) -OH,
(j) feniloxi, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 30 (i) halógeno,
(ii) C₁₋₆ alquilo,
(iii) C₁₋₆ fluoroalquilo y
(iv) -OH,
(k) -N(R^a)₂.

- (l) $-C_{1-6}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (m) $-R^t$,
 (n) oxo,
 (o) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$ y
 5 (p) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$;
- (5) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 ó 7 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heterocíclico no es sustituido o es sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 10 (a) halógeno,
 (b) C_{1-6} alquilo,
 (c) $-O-C_{1-6}$ alquilo,
 (d) C_{1-6} fluoroalquilo,
 (e) $-O-C_{1-6}$ fluoroalquilo,
 15 (f) $-CN$,
 (g) oxo,
 (h) fenilo
 (i) bencilo,
 (j) feniletilo,
 20 (k) $-OH$,
 (l) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)N(R^a)_2$,
 (m) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)R^a$,
 (n) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,
 (o) $-N(R^a)-CO_2R^a$,
 25 (p) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)-C(=O)R^a$,
 (q) $-N(R^a)_2$,
 (r) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
 (s) $-(CH_2)_{1-3}-OR^a$,
 (t) $-(CH_2)_{0-3}CO_2R^a$,
 30 (u) $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{1-3}-OR^a$,
 (v) $-SO_2R^a$,
 (w) $-SO_2N(R^a)_2$,
 (x) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)O(CH_2)_{1-2}CH=CH_2$,
 (y) $-R^t$,

- (z) $-(CH_2)_{0-3}C(=O)-R^t$,
 (aa) $-N(R^a)-R^t$,
 y
 (bb) $-(CH_2)_{1-3}-R^t$,
 o
 (6) un anillo heterocíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heterobifclico es saturado o insaturado y no es sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
 (b) C_{1-6} alquilo,
 (c) $-O-C_{1-6}$ alquilo,
 (d) C_{1-6} fluoroalquilo,
 (e) $-O-C_{1-6}$ fluoroalquilo,
 (f) $-CN$,
 (g) $=O$ y
 (h) $-OH$;

R^t es naftilo o un anillo heteromonocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, donde el anillo heteromonocíclico es saturado o insaturado y donde el naftilo o el anillo heteromonocíclico no es sustituido o es sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, C_{1-4} alquilo y $-O-C_{1-4}$ alquilo; y

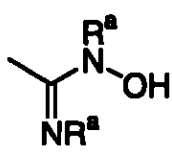
n es un número entero igual a 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Z^1 es CH ;

Q^2 es

(1)' $-H$,

- (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
- (3) $-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
- (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
- (5) $-O-(CH_2)_{0-2}CF_3$,
- 5 (6) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
- (7) $-CN$,
- (8) $-(CH_2)_{1-3}OR^a$,
- (9) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
- (10) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
- 10 (11) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
- (12) $-N(R^a)_2$,
- (13) $-(CH_2)_{1-3}N(R^a)_2$,
- (14) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
- (15) $-G-(CH_2)_{1-2}-C(=O)N(R^a)_2$, donde G es O, S, $N(R^a)$, o $N(SO_2R^a)$,
- 15 (16) $-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (17) $-(CH_2)_{1-2}-N(R^a)-C(R^a)=O$,
- (18) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}-[C(=O)]_{0-1}-N(R^a)_2$,
- (19) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_{1-2}H$ sustituido con 1 ó 2 $-OR^a$,
- (20) $-SO_2R^a$,
- 20 (21) $-N(R^a)SO_2R^a$,
- (22) $-CH=CH-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-N(R^a)_2$,
- (23) $-C\equiv C-CH_2OR^a$,
- (24) $-C\equiv C-CH_2SR^a$,
- (25) $-C\equiv C-CH_2SO_2R^a$,
- 25 (26) ,
- (27) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}SR^a$,
- (28) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}OR^a$,
- (29) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}-N(R^a)_2$,
- (30) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}N(R^a)-C(R^a)=O$,
- 30 (31) $-N(R^a)-(CH_2)_{0-2}-[C(=O)]_{1-2}N(R^a)_2$,
- (32) $-N(R^a)-(CH_2)_{1-4}-CO_2R^a$,
- (33) $-N(R^a)C(=O)N(R^a)-(CH_2)_{1-4}-C(=O)N(R^a)_2$,

162
154

- 5
- 10
- 15
- (34) -N(R^a)C(=O)-(CH₂)₁₋₄-N(R^a)₂,
- (35) -N(R^a)-SO₂-N(R^a)₂,
- (36) -R^k,
- (37) -(CH₂)₁₋₄R^k,
- (38) —C=C—CH₂R^k ,
- (39) -O-R^k,
- (40) -S(O)_n-R^k,
- (41) -N(R^c)-R^k,
- (42) -N(R^c)-(CH₂)₁₋₄H sustituido con uno o dos grupos R^k,
- (43) -N(R^c)-(CH₂)₁₋₄OR^k,
- (44) -C(=O)-R^k,
- (45) -C(=O)N(R^a)-R^k,
- (46) -N(R^a)C(=O)-R^k, o
- (47) -C(=O)N(R^a)-(CH₂)₁₋₄R^k; y
- (48) -N(R^a)-S(O)_nR^k;

Q⁴ es -H;

cada uno de R¹ y R² es independientemente:

- 20
- 25
- 30
- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄ alquilo,
- (3) -(CH₂)₀₋₂CF₃,
- (4) -O-C₁₋₄ alquilo,
- (5) -O-(CH₂)₀₋₂CF₃,
- (6) -OH,
- (7) halo seleccionado a partir de -F, -Cl y -Br,
- (8) -CN,
- (9) -(CH₂)₁₋₃OR^a,
- (10) -(CH₂)₀₋₂C(=O)R^a,
- (11) -(CH₂)₀₋₂CO₂R^a,
- (12) -(CH₂)₀₋₂SR^a,
- (13) -N(R^a)₂,
- (14) -(CH₂)₁₋₃N(R^a)₂,
- (15) -(CH₂)₀₋₂C(=O)N(R^a)₂,

- (16) -C_{1-4} alquilo- $\text{N(R}^a\text{)-C(R}^a\text{)=O}$,
 (17) $\text{-SO}_2\text{R}^a$,
 (18) $\text{-N(R}^a\text{)SO}_2\text{R}^a$,
 (19) $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{OR}^a$,
 5 (20) $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{SR}^a$,
 (21) $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{NH-CO}_2\text{R}^a$,
 (22) $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{2-4}\text{N(R}^a\text{)}_2$,
 (23) $\text{-N(R}^a\text{)-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{SR}^a$,
 (24) $\text{-N(R}^a\text{)-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{OR}^a$,
 10 (25) $\text{-N(R}^a\text{)-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{N(R}^a\text{)}_2$,
 (26) $\text{-N(R}^a\text{)-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{N(R}^a\text{)-C(R}^a\text{)=O}$,
 (27) -R^k ,
 (28) $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{H}$ sustituido con 1 ó 2 grupos R^k ,
 (29) -O-R^k ,
 15 (30) $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{R}^k$,
 (31) $\text{-S(O)}_n\text{-R}^k$,
 (32) $\text{-S(O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{R}^k$,
 (33) $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{OR}^k$,
 (34) $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{R}^k$,
 20 (35) $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{SR}^k$, o
 (36) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{N(R}^b\text{)(R}^k\text{)}$;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente

- (1) -H ,
 25 (2) halo seleccionado a partir de -F , -Cl y -Br ,
 (3) -CN ,
 (4) -OH ,
 (5) C_{1-4} alquilo,
 (6) $\text{-(CH}_2\text{)}_{0-2}\text{CF}_3$,
 30 (7) -O-C_{1-4} alquilo, o
 (8) $\text{-O(CH}_2\text{)}_{0-2}\text{CF}_3$; y

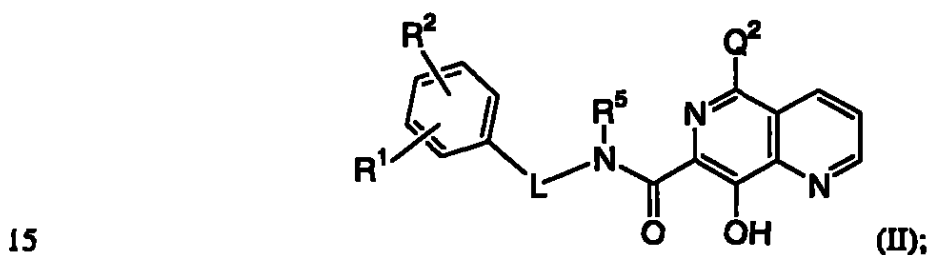
R^5 es

- (1) -H ,

- 5
- (2) -C₁₋₄ alquilo,
 - (3) -(CH₂)₁₋₄N(R^a)₂,
 - (4) -(CH₂)₁₋₄CO₂R^a,
 - (5) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₄ alquilo, -(CH₂)₀₋₂CF₃, -O-C₁₋₄ alquilo, -O(CH₂)₀₋₂CF₃, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH, o
 - (6) -(CH₂)₁₋₄-fenilo;

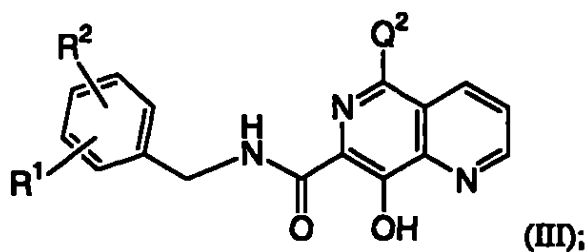
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es un compuesto de Fórmula (III):



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado a partir del grupo que comprende

5 N-1-(7-([(4-fluorobencil)amino]carbonil))-8-hidroxi-1,6-naftiridín-5-il)-N-1-,N-2-,N-2-trimetiletandiamida ;

5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamida;

10 N-(4-fluorobencil)-5-(1,1-dióxido-1,2,5-tiadiacepán-2-il)-8-hidroxi-[1,6]naftiridín-7-carboxamida;

15 N-[4-fluoro-2-(metilsulfonil)bencilo]-8-hidroxi-5-(1,1-dióxido-1,2-tiacinán-2-il)-1,6-naftiridin-7-carboxamida

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

20

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Nevilal J. Anthony
Robert P. Gomez
Steven D. Young
Melissa Egbertson
John S. Wai
Linghang Zhuang
Mark Embrey
Lekhanh Tran
Jeffrey Y. Melamed
H. Marie Langford
James P. Guare
Thorsten E. Fisher
Samson M. Jolly
Michelle S. Ruo
Debra S. Parlow
Jennifer J. Bennett
Timothy W. Funk

<120> Ara- and Polyaza-Naphthalenyl
Carboxamidas útiles como inhibidores de la integrasa HIV,

<130> 20757YS

<150> 60//239,707

<151> 2000-10-12

<150> 60/281,656

<151> 2001-04-05

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> DNA sintético

<400> 1

tgaccaaggy ctaattcact

20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Secuencia Artificial:

<220>

<223> DNA sintético

~~287~~
159

<400> 2
actgggtccc gattcaagtga

20

168

160

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

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

☒ 1
☒ 1
☒ 67
☐
☒ 2 y 3

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 ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 03023593 00300030

Folios: 167

Fecha (GEM): 2023-04-08 16:43:05

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2022 DIVISION DE NUEVOS CREACION

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4

5777 984 94 95 e-mail: info@proy.gov.co

- 5
- (10) $-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 - (11) $-C_{1-4}$ alquilo- $C(=O)-N(R^a)_2$,
 - (12) $-C_{1-4}$ alquilo- CO_2R^a ,
 - (13) oxo,
 - (14) $-R^k$ y
 - (15) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con R^k ;

Q⁴ es

- 10
- (1) $-H$,
 - (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
 - (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 - (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 - (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 - (6) halo seleccionado a partir de $-F$, $-Cl$ y $-Br$,
- 15
- (7) $-CN$,
 - (8) $-C_{1-6}$ alquilo- OR^a ,
 - (9) $-N(R^a)_2$, o
 - (10) $-C_{1-6}$ alquilo $-N(R^a)_2$,

20 cada uno de R^1 y R^2 es independientemente.

- (1) $-H$,
 - (2) $-C_{1-4}$ alquilo,
 - (3) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 - (4) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
- 25
- (5) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 - (6) $-OH$,
 - (7) halo,
 - (8) $-CN$,
 - (9) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
- 30
- (10) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)R^a$,
 - (11) $-(CH_2)_{0-2}CO_2R^a$,
 - (12) $-(CH_2)_{0-2}SR^a$,
 - (13) $-N(R^a)_2$,
 - (14) $-C_{1-4}$ alquilo $N(R^a)_2$,

- (15) $-(CH_2)_{0-2}C(=O)N(R^a)_2$,
 (16) $-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (17) $-SO_2R^a$,
 (18) $-N(R^a)SO_2R^a$,
 5 (19) $-O-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (20) $-O-C_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
 (21) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $NH-CO_2R^a$,
 (22) $-O-C_{2-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (23) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- SR^a ,
 10 (24) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,
 (25) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (26) $-N(R^a)-C_{1-4}$ alquilo- $N(R^a)-C(R^a)=O$,
 (27) $-R^k$,
 (28) $-C_{1-4}$ alquilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^k ,
 15 (29) $-C_{1-4}$ fluoroalquilo sustituido con 1 ó 2 grupos R^k ,
 (30) $-OR^k$,
 (31) $-O-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 (32) $-S(O)_n-R^k$,
 (33) $-S(O)_n-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 20 (34) $-O-C_{1-4}$ alquilo- OR^k ,
 (35) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $O-C_{1-4}$ alquilo- R^k ,
 (36) $-O-C_{1-4}$ alquilo- $S(O)_nR^k$, o
 (37) $-C_{0-4}$ alquilo- $N(R^b)(R^k)$;

25 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente

- (1) $-H$,
 (2) halo,
 (3) $-CN$,
 (4) $-OH$,
 30 (5) C_{1-4} alquilo,
 (6) C_{1-4} fluoroalquilo,
 (7) $-O-C_{1-4}$ alquilo,
 (8) $-O-C_{1-4}$ fluoroalquilo,
 (9) $-C_{1-4}$ alquilo- OR^a ,

30757Y

- 5
- R⁵ es**
- 10
- 15
- (10) -O-C₁₋₄ alquilo-OR^a,
 - (11) -O-C₁₋₄ alquilo-SR^a,
 - (12) -O-C₁₋₄ alquilo-NH-CO₂R^a, o
 - (13) -O-C₂₋₄ alquilo-N(R^a)₂;
- (1) -H,
- (2) -C₁₋₄ alquilo, optativamente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -N(R^a)₂ y -CO₂R^a;
- (3) fenilo optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH, o
- (4) -C₁₋₄ alquilo sustituido con fenilo;

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

cada R^b es independientemente:

- 20
- 25
- (1) -H,
 - (2) -C₁₋₄ alquilo,
 - (3) -C₁₋₄ fluoroalquilo,
 - (4) -R^k,
 - (5) -C₁₋₄ alquilo-R^k,
 - (6) -S(O)_n-R^k, o
 - (7) -C(=O)-R^k;

cada R^c es independientemente

- 30
- (1) -H,
 - (2) -C₁₋₄ alquilo,
 - (3) -C₁₋₄ alquilo sustituido con -N(R^a)₂, o
 - (4) -C₁₋₄ alquilo-fenilo, donde el fenilo es optativamente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄

fluoroalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ fluoroalquilo, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN y -OH;

cada R^k es independientemente:

- 5 (1) arilo seleccionado a partir de fenilo y naftilo, donde arilo no es sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 10 (a) halógeno,
 (b) C₁₋₆ alquilo,
 (c) C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (d) -O-C₁₋₆ alquilo,
 (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
 (f) fenilo,
 (g) -S-C₁₋₆ alquilo,
 15 (h) -CN,
 (i) -OH,
 (j) feniloxi, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 20 (i) halógeno,
 (ii) C₁₋₆ alquilo,
 (iii) C₁₋₆ fluoroalquilo y
 (iv) -OH,
 (k) -N(R^a)₂,
 25 (l) -C₁₋₆ alquilo-N(R^a)₂,
 (m) -R^t,
 (p) -(CH₂)₀₋₃C(=O)N(R^a)₂ y
 (q) -(CH₂)₀₋₃C(=O)R^a;
- (2) -C₃₋₇ cicloalquilo, no sustituido o sustituido con 1 a 3
- 30 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
 (b) C₁₋₆ alquilo,
 (c) -O-C₁₋₆ alquilo,
 (d) C₁₋₆ fluoroalquilo,

- (e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) -CN,
(h) fenilo y
(j) -OH;
- 5 (3) -C₃₋₇ cicloalquilo fundido con un anillo fenilo, no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
10 (c) -O-C₁₋₆ alquilo,
(d) C₁₋₆ fluoroalquilo,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) -CN y
(g) -OH;
- 15 (4) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heteroaromático no es sustituido o es sustituido con nitrógeno o carbono con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- (a) halógeno,
(b) C₁₋₆ alquilo,
20 (c) C₁₋₆ fluoroalquilo,
(d) -O-C₁₋₆ alquilo,
(e) -O-C₁₋₆ fluoroalquilo,
(f) fenilo,
(g) -S-C₁₋₆ alquilo,
25 (h) -CN,
(i) -OH,
(j) feniloxi, no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 30 (i) halógeno,
(ii) C₁₋₆ alquilo,
(iii) C₁₋₆ fluoroalquilo y
(iv) -OH,
(k) -N(R^a)₂.

- (l) $-C_{1-6}$ alquilo- $N(R^a)_2$,
 (m) $-R^t$,
 (n) oxo,
 (o) $-(CH_2)_0-3C(=O)N(R^a)_2$ y
 5 (p) $-(CH_2)_0-3C(=O)R^a$;
- (5) un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 ó 7 miembros que contiene 1 u 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heterocíclico no es sustituido o es sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
- 10 (a) halógeno,
 (b) C_{1-6} alquilo,
 (c) $-O-C_{1-6}$ alquilo,
 (d) C_{1-6} fluoroalquilo,
 (e) $-O-C_{1-6}$ fluoroalquilo,
 15 (f) $-CN$,
 (g) oxo,
 (h) fenilo
 (i) bencilo,
 (j) feniletilo,
 20 (k) $-OH$,
 (l) $-(CH_2)_0-3C(=O)N(R^a)_2$,
 (m) $-(CH_2)_0-3C(=O)R^a$,
 (n) $-N(R^a)-C(=O)R^a$,
 (o) $-N(R^a)-CO_2R^a$,
 25 (p) $-(CH_2)_1-3N(R^a)-C(=O)R^a$,
 (q) $-N(R^a)_2$,
 (r) $-(CH_2)_1-3N(R^a)_2$,
 (s) $-(CH_2)_1-3-OR^a$,
 (t) $-(CH_2)_0-3CO_2R^a$,
 30 (u) $-(CH_2)_0-3-O-(CH_2)_1-3-OR^a$,
 (v) $-SO_2R^a$,
 (w) $-SO_2N(R^a)_2$,
 (x) $-(CH_2)_0-3C(=O)O(CH_2)_1-2CH=CH_2$,
 (y) $-R^t$,

- (z) $-(CH_2)_0-3C(=O)-R^t$,
(aa) $-N(R^a)-R^t$,
y
(bb) $-(CH_2)_1-3-R^t$,
5 o
(6) un anillo heterocíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo heterobifclico es saturado o insaturado y no es sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de:
10 (a) halógeno,
(b) C_{1-6} alquilo,
(c) $-O-C_{1-6}$ alquilo,
(d) C_{1-6} fluoroalquilo,
(e) $-O-C_{1-6}$ fluoroalquilo,
15 (f) $-CN$,
(g) $=O$ y
(h) $-OH$;

R^t es naftilo o un anillo heteromonocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, donde el anillo heteromonocíclico es saturado o insaturado y donde el naftilo o el anillo heteromonocíclico no es sustituido o es sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, C_{1-4} alquilo y $-O-C_{1-4}$ alquilo; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.