Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-119328

54. **TÍTULO** AMIDAS DE 4-AMINIL PIPERIDINA DE INDOL, AZAINDOL, Y RELACIONADAS CON HETEROCICLOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** HECTOR GOMEZ MEJIA

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

PETITORIO

AS: 95.752

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04119328 00000000 Folios: 623
Fecha (AMD): 2004-11-26 16:47:36
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO 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: **BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY** Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual____ Número ____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HECTOR GOMEZ MEJÍA Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual____ Número 22720 TP 19436
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Tao Wang, John F. Kadow, Nicholas A. Meanwell, Kap-Sun Yeung, Zhongping Zhang, Zhiwei Yin, Zhilei Qiu, Daniel H. Deon, Clint A. James, Edward H. Ruediger, Carol Bachand Dirección: 1312 Town Brooke, Middletown, CT 06457, US; 9 Quarry Run, Wallingford, CT 06492, US; 15 Valli Drive, East Hampton, CT 06424, US; 164 Dorset Lane, Madison, CT 06443, US; 14 Martlesharnheath Lane, Madison, Ct 06443, US; 234 Sherman Avenue, Apt. 80, Meriden, CT 06450, US; 1725 Orrington Avenue, Apt. 224-2, Evanston, IL 60201, US; #2-9 Grieg St. Candiac, Québec J5R 3X3, CA; 500 Boulevard Quinn, Longueuil, Québec J4H 2N4, CA; 133 rue St. Charles, Greenfield Park, Québec J4V 2K3, CA; 119 Place Mercure, Candiac, Québec J5R 1B1, Canadá (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Canadá (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2003/13324 Fecha 30-04-2003
Publicación Internacional No. WO 2004/043337 A2 Fecha 27-05-2004

Título (54): AMIDAS DE 4-ALQUENIL PIPERIDINA DE INDOL, AZAINDOL, Y RELACIONADAS CON HETEROCICLICOS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 403/06

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	28-05-2002	60/383,509

9 Comprobante de pago No. 04-88796 Fecha 25-11-2004

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $422.000
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar 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.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros Tarjeta de Propietarios

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12. Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: HECTOR GOMEZ MEJIA

FIRMA:

C.C. 22720 de Bogotá T.P. 18456 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

NIT : 900176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04119328 00000000 Folios: 623
Fecha (AMD): 2004-11-26 16:47:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 86,796
FECHA : NOVIEMBRE 5 DE 2004

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21591362	05/11/2004	13,700,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE [X] PCT/US2003/13324 MODELO DE UTILIDAD [ ] DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO HECTOR GOMEZ MEJIA

TITULO AMIDAS DE 4-ALQUENIL PIPERIDINA DE INDOL, AZAINDOL, Y RELACIONADAS CON HETEROCICLICOS CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) TAO WANG, JOHN F. KADOW, NICHOLAS A. MEANWELL, KAP-SUN YEUNG, ZHONGXING ZHANG, ZHIWEI YIN,

OTROS ZHILEI QIU, DANIEL H. DEON, CLINT A. JAMES, EDWARD H. RUEDIGER, CAROL BACHAND

OFICINA DE COMUNICACIONES

(12) INTERNATI NAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 May 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/043337 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 403/08, 403/12, A61K 31/445

(21) International Application Number: PCT/US2003/013324

(22) International Filing Date: 30 April 2003 (30.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/383,509 28 May 2002 (28.05.2002) US

(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P. O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: WANG, Tao; 1312 Town Brooks, Middletown, CT 06457 (US). KADOW, John, F.; 9 Quarry Run, Wallingford, CT 06492 (US). MEANWELL, Nicholas, A.; 15 Valli Drive, East Hampton, CT 06424 (US). YEUNG, Kap-Sun; 164 Dorset Lane, Madison, CT 06443 (US). ZHANG, Zhongxing; 14 Martlesham heath Lane, Madison, CT 06443 (US). YIN, Zhiwei; 234 Sherman Avenue, Apt. 80, Meriden, CT 06450 (US). QIU, Zhilei; 1725 Orrington Avenue, Apt. 224-2, Evanston, IL 60201 (US). DEON, Daniel, H.; #2-9 Grieg St., Candiac, Québec J5R 3X3 (CA). JAMES, Clint, A.; 500 Boulevard Quinn, Longueuil, Québec J4H 2N4 (CA). RUEDIGER, Edward, H.; 133 rue St. Charles, Greenfield Park, Québec J4V 2K3 (CA). BACHAND, Carol; 119 Place Mercure, Candiac, Québec J5R 1B1 (CA).

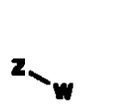
(74) Agents: DUBOFF, Samuel et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States (*national*): 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

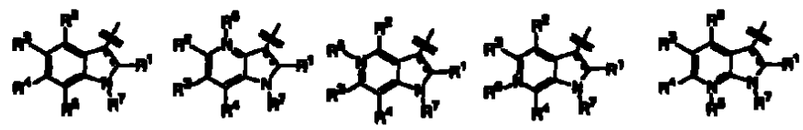
(54) Title: INDOLE, AZAINDOLE AND RELATED HETEROCYCLIC 4-ALKENYL PIPERIDINE AMIDES



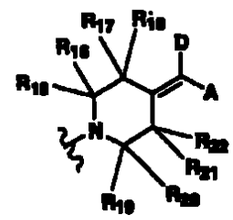
(I)



(Z)



(Q)



(W)

(57) Abstract: This invention provides compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and method of use. In particular, the invention is concerned with new piperidine 4-alkenyl derivatives that possess unique antiviral activity. More particularly, the present invention relates to compounds useful for the treatment of HIV and AIDS. The compounds of the invention for the general Formula I: (I) wherein: Z is ; Q is selected from the group consisting of: ; -W-is .

WO 2004/043337 A3

European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
11 November 2004

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 May 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/043337 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K

(21) International Application Number: PCT/US2003/013324

(22) International Filing Date: 30 April 2003 (30.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/383,509 28 May 2002 (28.05.2002) US

(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P. O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors: WANG, Tao; 1312 Town Brooke, Middletown, CT 06457 (US). KADOW, John, F.; 9 Quarry Run, Wallingford, CT 06492 (US). MEANWELL, Nicholas, A.; 15 Valli Drive, East Hampton, CT 06424 (US). YEUNG, Kap-Sun; 164 Dorset Lane, Madison, CT 06443 (US). ZHANG, Zhongxing; 14 Marleshamheath Lane, Madison, CT 06443 (US). YIN, Zhiwei; 234 Sherman Avenue, Apt. 80, Meriden, CT 06450 (US). QIU, Zhilei; 1725 Orrington Avenue, Apt. 224-3, Evanston, IL 60201 (US). DEON, Daniel, H.; #2-9 Grieg St., Candiac, Québec J5R 3X3 (CA). JAMES, Clint, A.; 500 Boulevard Quinn, Longueuil, Québec J4H 2N4 (CA). RUEDIGER, Edward, H.; 133 rue St. Charles, Greenfield Park, Québec J4V 2K3 (CA). BACHAND, Carol; 119 Place Mercure, Candiac, Québec J5R 1B1 (CA).

(74) Agents: DUBOFF, Samuel et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

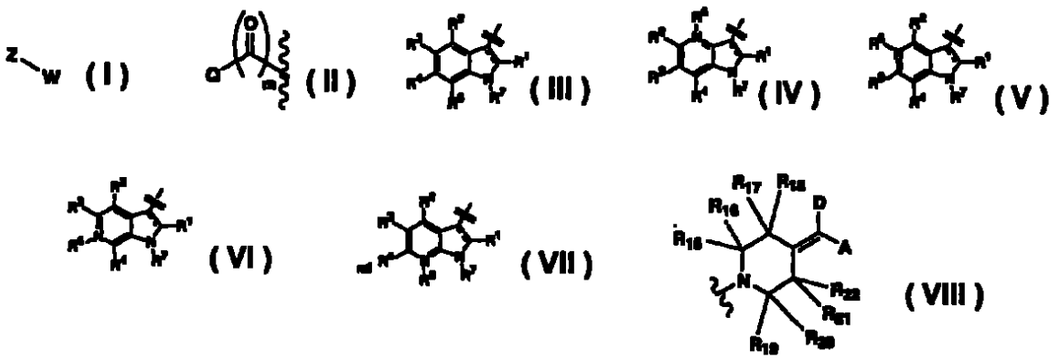
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL,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

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

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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

(54) Title: INDOLE, AZAINDOLE AND RELATED HETEROCYCLIC 4-ALKENYL PIPERIDINE AMIDES



(57) Abstract: This invention provides compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and method of use. In particular, the invention is concerned with new piperidine 4-alkenyl derivatives that possess unique antiviral activity. More particularly, the present invention relates to compounds useful for the treatment of HIV and AIDS. The compounds of the invention for the general Formula I: (I) wherein: Z is ; Q is selected from the group consisting of: ; -W-is .

WO 2004/043337 A2

INDOLE, AZAINDOLE AND RELATED HETEROCYCLIC 4-ALKENYL PIPERIDINE AMIDES

REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial Number 60/383,509 filed May 28, 2002.

FIELD OF THE INVENTION

This invention provides compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and method of use. In particular, the invention is concerned with new piperidine 4-alkenyl derivatives that possess unique antiviral activity. More particularly, the present invention relates to compounds useful for the treatment of HIV and AIDS.

BACKGROUND ART

HIV-1 (human immunodeficiency virus -1) infection remains a major medical problem, with an estimated 42 million people infected worldwide at the end of 2002. The number of cases of HIV and AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) has risen rapidly. In 2002, ~5.0 million new infections were reported, and 3.1 million people died from AIDS. Currently available drugs for the treatment of HIV include nine nucleoside reverse transcriptase (RT) inhibitors or approved single pill combinations(zidovudine or AZT (or Retrovir®), didanosine (or Videx®), stavudine (or Zerit®), lamivudine (or 3TC or Epivir®), zalcitabine (or DDC or Hivid®), abacavir succinate (or Ziagen®), Tenofovir disoproxil fumarate salt (or Viread®), Combivir® (contains -3TC plus AZT), Trizivir® (contains abacavir, lamivudine, and zidovudine); three non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: nevirapine (or Viramune®), delavirdine (or Rescriptor®) and efavirenz (or Sustiva®), and seven peptidomimetic protease inhibitors or approved formulations: saquinavir, indinavir,

ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, and Kaletra (lopinavir and Ritonavir). Each of these drugs can only transiently restrain viral replication if used alone. However, when used in combination, these drugs have a profound effect on viremia and disease progression. In fact, significant reductions in death rates among AIDS patients have been recently documented as a consequence of the widespread application of combination therapy. However, despite these impressive results, 30 to 50% of patients ultimately fail combination drug therapies. Insufficient drug potency, non-compliance, restricted tissue penetration and drug-specific limitations within certain cell types (e.g. most nucleoside analogs cannot be phosphorylated in resting cells) may account for the incomplete suppression of sensitive viruses. Furthermore, the high replication rate and rapid turnover of HIV-1 combined with the frequent incorporation of mutations, leads to the appearance of drug-resistant variants and treatment failures when sub-optimal drug concentrations are present (Larder and Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones *et al*; Schinazi *et al*; Vacca and Condra; Flexner; Berkhout and Ren *et al*; (Ref. 6-14)). Therefore, novel anti-HIV agents exhibiting distinct resistance patterns, and favorable pharmacokinetic as well as safety profiles are needed to provide more treatment options.

Currently marketed HIV-1 drugs are dominated by either nucleoside reverse transcriptase inhibitors or peptidomimetic protease inhibitors. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) have recently gained an increasingly important role in the therapy of HIV infections (Pedersen & Pedersen, Ref 15). At least 30 different classes of NNRTI have been described in the literature (De Clercq, Ref. 16) and several NNRTIs have been evaluated in clinical trials. Dipyridodiazepinone (nevirapine), benzoxazinone (efavirenz) and bis(heteroaryl) piperazine derivatives (delavirdine) have been approved for clinical use. However, the major drawback to the development and application of NNRTIs is the propensity for rapid emergence of drug resistant strains, both in tissue cell culture and in treated individuals, particularly those subject to monotherapy. As a consequence, there is considerable interest in the identification of NNRTIs less prone to the development of resistance (Pedersen & Pedersen, Ref 15). A recent overview of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives on novel therapeutic compounds and strategies for the treatment of HIV infection. has appeared (Buckheit , reference 99).

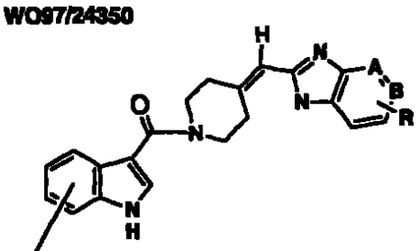
A review covering both NRTI and NNRTIs has appeared (De clercq, reference 100). An overview of the current state of the HIV drugs has been published (De clercq, reference 101)

Several indole derivatives including indole-3-sulfones, piperazino indoles, pyrazino indoles, and 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzothiazepine derivatives have been reported as HIV-1 reverse transciptase inhibitors (Greenlee et al, Ref. 1; Williams et al, Ref. 2; Romero et al, Ref. 3; Font et al, Ref. 17; Romero et al, Ref. 18; Young et al, Ref. 19; Genin et al, Ref. 20; Silvestri et al, Ref. 21). Indole 2-carboxamides have also been described as inhibitors of cell adhesion and HIV infection (Boschelli et al, US 5,424,329, Ref. 4). 3-substituted indole natural products (Semicochliodinol A and B, didemethylasterriquinone and isocochliodinol) were disclosed as inhibitors of HIV-1 protease (Fredenhagen et al, Ref. 22).

Structurally related aza-indole amide derivatives have been disclosed previously (Kato et al, Ref. 23; Levacher et al, Ref. 24; Dompe Spa, WO-09504742, Ref. 5(a); SmithKline Beecham PLC, WO-09611929, Ref. 5(b); Schering Corp., US-05023265, Ref. 5(c)). However, these structures differ from those claimed herein in that they are aza-indole mono-amide rather than unsymmetrical aza-indole piperidine 4-alenyl derivatives, and there is no mention of the use of these compounds for treating viral infections, particularly HIV. Indole and azaindole piperazine containing derivatives have been disclosed in three different PCT and issued U.S. patent applications (Reference 93-95, 106) Those compounds describe oxo acetyl substituted piperazine amides. None of these applications discloses piperidine alkenyl compounds such as described in this invention. The selection of the group attached to the oxoacetyl moiety is critical for the activity of the compounds and only certain groups provide compounds which exhibit useful levels of antiviral potency and drug like properties.

A PCT application WO 97/24350 describes Tachychin antagonists some of which are similar in structure to a very minor portion of the structures in this application:

Part of Claims in WO97/24350



A and B are either both C or one is N

R is H, halogen, hydroxy or C1-6 alkyloxy

optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from Halo, C1-4 alkyl, or mono,di, or tri halo methyl. 2 substituents selected from Halo, C1-4 alkyl, or mono,di, or tri halo methyl.

These compounds are outside the scope of claims for this invention.

Nothing in these references can be construed to disclose or suggest the novel compounds of this invention and their use to inhibit HIV infection.

REFERENCES CITED

Patent documents

1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. U.S. Patent 5,124,327.

2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase. European Patent 530907.

3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. PCT WO 93 / 01181.

4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. U.S. Patent 5,424,329.

5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropyl 7-azaindol-3-ylcarboxyamides as antitussive agents. PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Biaheteroaryl-carbonyl and

carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. PCT WO 96/11929.
(c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1*H*-pyrrolopyridine-3-carboxamides. U. S. Patent 5,023,265.

Other Publications

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*, 1989, *246*,1155-1158.

7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. *Quality of Life Research*, 1997, *6*, 471-474.

8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. *Antiviral Therapy*, 1997, *2* (Supplement 3), 61-67.

9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, *6*(8),1049-1061.

10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*, 1997, *5*,129-142,.

11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 1997, *2*, 261-272.

12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. *Drug Therapy*, 1998, *338*, 1281-1292.

13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. *J. Biomed. Sci.*, 1999, *6*, 298-305.

14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. *Prog. Drug Res.*, 1998, *51*, 1-31.

15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antiviral Chem. Chemother.* **1999**, *10*, 285-314.

16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, **1998**, *38*, 153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. IL. *Farmaco*, **1999**, *54*, 26-45.

17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borras, F. Indoles and pyrazino[4,5-*b*]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, *30*, 963-971.

18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M,; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)carbonyl]-4-[3-[(1-methylethyl)amino]-2-pyridinyl]piperazine monomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 1505-1508.

19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 491-496.

20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. and Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 5267-5275.

21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A and La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of *5H*-indolo[3,2-*b*][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 139-148.

22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and Hug, P. J. Semicochliodinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nerdarium*. *Antibiotics*, **1997**, *50*, 395-401.

23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakmni, H.; Takasugi, H. New 5-HT_3 (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, *43*, 1351-1357.

24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-*b*] pyridine derivatives. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 429-440.

25. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V,G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalylindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 1206-1209.

26. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindolines. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 100-106.

27. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-aroylpiperazines. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1976**, *8*, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 470-474. (c) Rossen,

K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (*S*)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7661-7662.

28. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett.*, **1999**, *1*, 91-93.

29. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 134-137.

30. Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4045-4048.

31. Shiotani, S.; Tanigochi, K. Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the *C*-substitutents *alpha* to the heteronitrogen atom of furo[2,3-*b*]-, -[3.2-*b*]-, -[2.3-*c*]- and -[3,2-*c*]pyridine. *J. Het. Chem.*, **1997**, *34*, 901-907.

32. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine via its N-oxide. *Synthesis*, **1992**, 661-663.

33. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-*b*]pyridine 7-oxide (1). *J. Het. Chem.*, **1976**, *13*, 1197-1200.

34. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (1-

Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1982, *25*, 1258-1261.

35. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. *J. Het. Chem.*, 1994, *31*, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Part II, *Heterocycles*, 1993, *36*, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Uber 4-merkaptoverbindungendes 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, 1960, *283* (11), 22-34.

36. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P., Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-*b*]pyridine system. *Synth. Comm.*, 1992, *22*, 2349-2355.

37. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J. Med. Chem.*, 1976, *19*, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-subtituted chromones. *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.

38. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, *23*, 627-631.

39. Mahadevan, I; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, 1993, *49*, 7337-7352.

40. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, 1994, *68*, 654-660.

41. Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *"The Practice of Peptide Synthesis"* 2nd Ed., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Germany, 1994.

42. Albericio, F. *et al. J. Org. Chem.* 1998, *63*, 9678.

43. Knorr, R. *et al. Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 1927.

44. (a) Jaszay Z. M. *et al. Synth. Commun.*, 1998 *28*, 2761 and references cited therein; (b) Bernasconi, S. *et al. Synthesis*, 1980, 385.

45. (a) Jaszay Z. M. *et al. Synthesis*, 1989, 745 and references cited therein; (b) Nicolaou, K. C. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, *38*, 1669.

46. Ooi, T. *et al. Synlett.* 1999, 729.

47. Ford, R. E. *et al. J. Med. Chem.* 1986, *29*, 538.

48. (a) Yeung, K.-S. *et al.* Bristol-Myers Squibb Unpublished Results. (b) Wang, W. *et al. Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 2501.

49. Brook, M. A. *et al. Synthesis*, 1983, 201.

50. Yamazaki, N. *et al. Tetrahedron Lett.* 1972, 5047.

51. Barry A. Bunin "The Combinatorial Index" 1998 Academic Press, San Diego / London pages 78-82.

52. Richard C. Larock Comprehensive Organic Transormations 2nd Ed. 1999, John Wiley and Sons New York.

53. M.D. Mullican et.al. *J.Med. Chem.* 1991, *34*, 2186-2194.

54. Protective groups in organic synthesis 3rd ed. / Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts. New York : Wiley, 1999.

55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M. The principles of heterocyclic ChemistryNew York : Academic Press, 1968

56. Paquette, Leo A. Principles of modern heterocyclic chemistry New York : Benjamin.

57. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.; Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1st ed.Oxford (Oxfordshire) ; New York : Pergamon Press, 1984. 8 v.

58. Katritzky, Alan RHandbook of heterocyclic 1st edOxford (Oxfordshire); New York : Pergamon Press, 1985.

59. Davies, David I Aromatic Heterocyclic Oxford ; New York : Oxford University Press, 1991.

60. Ellis, G. P. Synthesis of fused Chichester [Sussex] ; New York : Wiley, c1987-c1992. Chemistry of heterocyclic compounds ; v. 47.

61. Joule, J. A Mills, K. ,Smith, G. F. Heterocyclic Chemistry , 3rd ed London; New York Chapman & Hall, 1995.

62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W. , Scriven, Eric F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II : a review of the literature 1982-1995.

63. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1st ed. Oxford; New York : Pergamon, 1996. 11 v. in 12 : ill. ; 28 cm.

64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried. The chemistry of heterocycles : structure, reactions, syntheses, and applications Stuttgart ; New York : G. Thieme, 1995.

65. Grimmett, M. R. Imidazole and benzimidazole Synthesis London; San Diego: Academic Press, 1997.

66. Advances in heterocyclic chemistry. Published in New York by Academic Press, starting in 1963- present.

67. Gilchrist, T. L. (Thomas Lonsdale) Heterocyclic chemistry 3rd ed. Harlow, Essex : Longman, 1997. 414 p. : ill. ; 24 cm.

68. Farina, Vittorio; Roth, Gregory P. Recent advances in the Stille reaction; *Adv. Met.-Org. Chem.* **1996**, *5*, 1-53.

69. Farina, Vittorio; Krishnamurthy, Venkat; Scott, William J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) (1997), *50*, 1-652.

70. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

71. Norio Miyaura and Akiro Suzuki *Chem Rev.* **1995**, *95*, 2457.

72. Home, D.A. *Heterocycles* **1994**, *39*, 139.

73. Kamiya, Y. et al. *Heterocycles*, 1994, 37(1), 133.

74. Shawali, J. *Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 989.

75. a) Kende, A.S.et al. *Org. Photochem. Synth.* **1972**, *1*, 92. b) Hankes, L.V.; *Biochem. Prep.* **1966**, *11*, 63. c) *Synth. Meth.* 22, 837.

76. Hulton et. al. *Synth. Comm.* **1979**, *9*, 789.

77. Pattanayak, B.K. et.al. *Indian J. Chem.* **1978**, *16*, 1030.

78. *Chemische Berichte* **1902**, *35*, 1545.

79. *Chemische Berichte* Ibid **1911**, *44*, 493.

80. Moubarak, L., Vessiere, R. *Synthesis* **1980**, Vol. 1, 52-53.

81. *Ind J. Chem.* 1973, *11*, 1260.

82. Roomi et.al. *Can J. Chem.* 1970, *48*, 1689.

83. Sorrel, T.N. *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 1589.

84. Nitz, T.J. et. al. *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 5828-5832.

85. Bowden, K. et.al. *J. Chem. Soc.* 1946, 953.

86. Nitz, T.J. et. al. *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 5828-5832.

87. Scholkopf et. al. *Angew. Int. Ed. Engl.* 1971, *10(5)*, 333.

88. (a) Behun, J. D.; Levine, R. *J. Org. Chem.* 1961, *26*, 3379. (b) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (*S*)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, 1995, *36*, 6419-6422. (c) Jenneskens, L. W.; Mahy, J.; den Berg, E. M. M. de B.-v.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1995, *114*, 97.

89. Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, *64*, 7661-7662.

90. (a) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, *28*, 470-474. (b) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. *J. Org. Chem.*, in press.

91. Masuzawa, K.; Kitagawa, M.; Uchida, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1967, *40*, 244-245.

92. Furber, M.; Cooper, M. E.; Donald, D. K. *Tetrahedron Lett.* 1993, *34*, 1351-1354.

93. Blair, Wade S.; Deshpande, Milind; Fang, Haiquan; Lin, Pin-fang; Spicer, Timothy P.; Wallace, Owen B.; Wang, Hui; Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Yeung, Kap-sun. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives US patent 6,469,006. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives. PCT Int. Appl. (PCT/US00/14359), WO 0076521 A1, filed May 24, 2000, published December 21, 2000.

94. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Antiviral azaindole derivatives. U.S. patent 6476034 and Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Preparation of antiviral azaindole derivatives. PCT Int. Appl. (PCT/US01/02009), WO 0162255 A1, filed January 19, 2001, published August 30, 2001.

95. Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yeung, Kap-Sun; Pearce, Bradley C.; Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhihui; Fang, Haiquan; Xue, Qinfu May; Yin, Zhiwei. Composition and antiviral activity of substituted indoleoxoacetic piperazine derivatives. U.S. Patent Application Serial Number 10/027,612 filed December 19, 2001, which is a continuation-in-part application of U.S. Serial Number 09/888,686 filed June 25, 2001 (corresponding to PCT Int. Appl. (PCT/US01/20300), WO 0204440 A1, filed June 26, 2001, published January 17, 2002.

96. J. L. Marco, S. T. Ingate, and P. M. Chinchon Tetrahedron 1999, 55, 7625-7644.

97. C. Thomas, F. Orecher, and P.Gmeiner Synthesis 1998, 1491.

98. M. P. Pavia, S. J. Lobbestael, C. P. Taylor, F. M. Hershenson, and D. W. Miskell

99. Buckheit, Robert W., Jr. Expert Opinion on Investigational Drugs 2001, 10(8), 1423-1442.

100. Balzarini, J.; De Clercq, E.. Antiretroviral Therapy 2001, 31-62.

101. E. De clercq Journal of Clinical Virology, 2001, 22, 73-89.

102. Merour, Jean-Yves; Joseph, Benoit. Curr. Org. Chem. (2001), 5(5), 471-506.

103. T. W. von Geldern et al. J. Med. Chem 1996, 39, 968.

104. M. Abdaoui et al. Tetrahedron 2000, 56, 2427.

105. W. J. Spillane et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 3, 677

106. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Yin, Zhiwei. Composition and Antiviral Activity of Substituted Azaindoleoxoacetic Piperazine Derivatives. U.S. Patent Application Serial Number 10/214,982 filed August 7, 2002, which is a continuation-in-part application of U.S. Serial Number 10/038,306 filed January 2, 2002 (corresponding to PCT Int. Appl. (PCT/US02/00455), WO 02/062423 A1, filed January 2, 2002, published August 15, 2002.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention comprises compounds of Formula I, their pharmaceutical formulations, and their use in patients suffering from or susceptible to a virus such as HIV. The compounds of Formula I, which include nontoxic pharmaceutically acceptable salts and/or hydrates thereof, have the formula and meaning as described below. Each embodiment of a particular aspect of the invention depends from the preceding embodiment unless otherwise stated.

SUMMARY DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention comprises compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are effective antiviral agents, particularly as inhibitors of HIV.

A first embodiment of the invention are compounds of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts thereof,

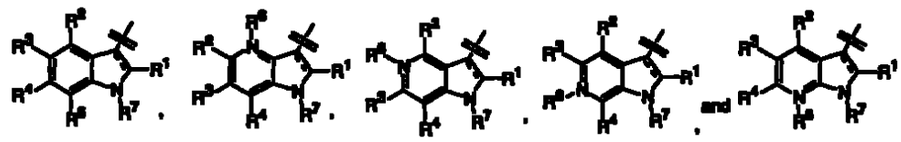


(I)

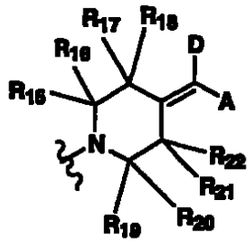
wherein:

Z is  ;

Q is selected from the group consisting of:



-W- is



R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5, are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, nitro, $COOR^8$, XR^9, and B;

m is 1 or 2;

R^6 is O or does not exist;

R^7 is $(CH_2)_nR^{10}$;

n is 0-6;

R^{10} is selected from the group consisting of H, (C_{1-6})alkyl, -C(O)-(C_{1-6})alkyl, C(O)-phenyl and $CONR^{11}R^{12}$;

R^{11} and R^{12} are each independently H, (C_{1-6})alkyl or phenyl;

- - represents a carbon-carbon bond or does not exist;

D is selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, halogen, cyano, $-CONR^{32}R^{33}$, -SO2 R^{32}, COR^{32}, $COOR^8$, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, phenyl and heteroaryl ; wherein said (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl;

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one to three same or different members selected from the group K; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, benzooxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, tetrazinyl, triazinyl and triazolyl; with the proviso that when m is 1 and A is benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl or 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, D is not –H;

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} are each independently selected from the group consisting of H and (C_{1-6})alkyl; wherein (C_{1-6})alkyl is optionally substituted with one to three same or different halogen, amino, OH, CN or NO_2;

B is selected from the group consisting of (C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl, $C(O)NR^{23}R^{24}$, phenyl and heteroaryl; wherein said (C_{1-6})alkyl, phenyl and heteroaryl are independently optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to three same or different substituents selected from F; heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, benzooxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, tetrazinyl, triazinyl and triazolyl;

F is selected from the group consisting of (C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl cyano, phenyl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, halogen, benzyl, $-NR^{25}C(O)-(C_{1-6})$alkyl, $-NR^{26}R^{27}$, morpholino, nitro, $-S(C_{1-6})$alkyl, -SPh, $NR^{25}S(O)_2-R^{26}$, piperazinyl, N-Me piperazinyl, C(O)H, $(CH2)_nCOOR^{28}$ and $CONR^{29}R^{30}$; wherein said (C_{1-6})alkyl, heteroaryl, or phenyl is optionally substituted with one to three same or different halogens or one to three methyl groups; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl; heteroalicyclic is selected from the group consisting of aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperazine, N-methyl piperazine, piperidine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepine and morpholine;

G is selected from the group consisting of (C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl cyano, trimethylsilyl, phenyl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, halogen, benzyl, $-NR^{25}C(O)-(C_{1-6})$alkyl, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, morpholino, nitro, $-S(C_{1-6})$alkyl, -SPh, $NR^{25}S(O)_2-R^{26}$, piperazinyl, N-Me piperazinyl, $(CH2)_nCOOR^{28}$ and $-CONR^{29}R^{30}$; wherein said (C_{1-6})alkyl, heteroaryl, or phenyl is optionally substituted with one to three same or different halogens or one to three methyl groups; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl,

isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl; heteroalicyclic is selected from the group consisting of aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperazine, N-methyl piperazine, piperidine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepine and morpholine;

K is selected from the group consisting of (C_{1-3})alkyl, hydroxy, (C_{1-3})alkoxy, halogen and $-NR^{26}R^{27}$; wherein said (C_{1-6})alkyl is optionally substituted with one to three same or different halogens;

R^8, R^9 and R^{28} are selected from the group consisting of hydrogen and (C_{1-6})alkyl;

X is selected from the group consisting of NR^{31}, O and S;

R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{30}, R^{31} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkoxy, phenyl and heteroaryl; wherein said (C_{1-6})alkyl , phenyl, and heteroaryl are independently optionally substituted with one to three same or different group J; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl;

J is selected from the group consisting of (C_{1-6})alkyl, phenyl, heteroaryl, hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, halogen, benzyl, $-NR^{32}C(O)-(C_{1-6})$alkyl, $-NR^{32}R^{33}$, morpholino, nitro, $-S(C_{1-6})$alkyl, -SPh, $NR^{32}S(O)_2-R^{33}$, piperazinyl, N-Me piperazinyl, $(CH2)_nCOOR^{28}$ and $-CONR^{32}R^{33}$; wherein said (C_{1-6})alkyl, heteroaryl, or phenyl is optionally substituted with one to three same or different halogens,amino, or methyl groups; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl; and

R^{32} and R^{33} are independently selected from the group consisting of hydrogen and

(C_{1-6})alkyl; wherein said (C_{1-6})alkyl is optionally substituted with one to three same or different halogen, methyl, or CF_3 groups.

A preferred embodiment of the invention are compounds of Formula I, wherein:

Z is  ;

R^1 is hydrogen;

- - represents a carbon-carbon bond; and

R^6 does not exist.

A more preferred embodiment of the invention are compounds of Formula I wherein:

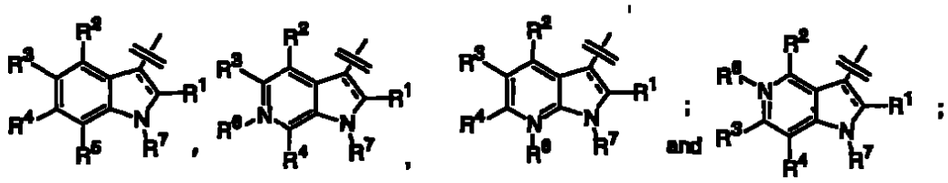
R^7 is hydrogen; and

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} are each independently H or methyl with the proviso that a maximum of one of R^{15}-R^{22} is methyl.

A more preferred embodiment are compounds of formula I wherein:

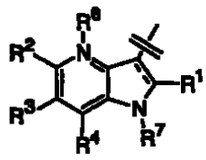
Q is a member selected from groups (A) and (B) consisting of:

(A)



provided R^2 and R^3 are each independently hydrogen, methoxy or halogen; and

(B)



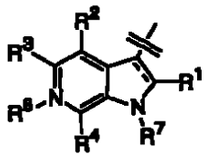
;

provided R^2 is hydrogen, methoxy or halogen.

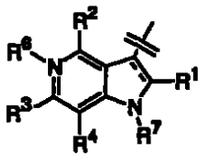
Another preferred embodiment are compounds of formula I wherein:

Q is a member selected from groups (A), (B) and (C) consisting of:

(A)



and

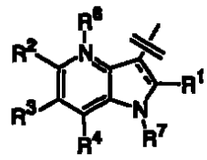


;

provided R^2 is hydrogen, methoxy or halogen;

R^3 is hydrogen;

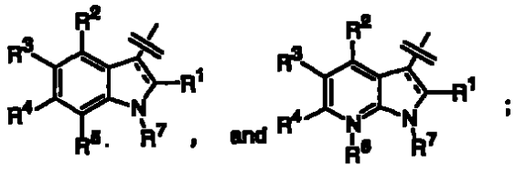
(B)



;

provided R^2 and R^3 are hydrogen; and

(C)



provided R^2 is hydrogen, methoxy or halogen; and

R^3 and R^4 are hydrogen.

Another preferred embodiment of the present invention are compounds of formula I wherein:

D is selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, (C_{3-6})cycloalkyl, halogen, cyano, -$CONR^{32}R^{33}$, -SO2 R^{32}, COR^{32}, $COOR^8$, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, phenyl and heteroaryl ; wherein said (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G; heteroaryl is (1) a five membered ring selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, and triazolyl or (2) a six membered ring selected from the group consisting of pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrimidinyl; and

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one flourine, hydroxy, methy or amino; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, furanyl and thienyl.

Another embodiment of the present invention is a method for treating mammals infected with a virus, especially wherein said virus is HIV, comprising administering to said mammal an antiviral effective amount of a compound of Formula I, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents; optionally the compound of Formula I can be administered in combination

with an antiviral effective amount of an AIDS treatment agent selected from the group consisting of: (a) an AIDS antiviral agent; (b) an anti-infective agent; (c) an immunomodulator; and (d) HIV entry inhibitors.

Another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising an antiviral effective amount of a compound of Formula I and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, diluents and optionally in combination with an antiviral effective amount of an AIDS treatment agent selected from the group consisting of: (a) an AIDS antiviral agent; (b) an anti-infective agent; (c) an immunomodulator; and (d) HIV entry inhibitors.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Since the compounds of the present invention may possess asymmetric centers, the present invention includes the individual diastereoisomeric and enantiomeric forms of the compounds of Formula I in addition to the mixtures thereof.

DEFINITIONS

The term "C_{1-6} alkyl" as used herein and in the claims (unless specified otherwise) mean straight or branched chain alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, amyl, hexyl and the like.

"Halogen" refers to chlorine, bromine, iodine or fluorine.

An "aryl" group refers to an all carbon monocyclic or fused-ring polycyclic (i.e., rings which share adjacent pairs of carbon atoms) groups having a completely conjugated pi-electron system. Examples, without limitation, of aryl groups are phenyl, napthalenyl and anthracenyl. The aryl group may be substituted or unsubstituted. When substituted the substituted group(s) is preferably one or more selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, alkoxy,

aryloxy, heteroaryloxy, heteroalicycloxy, thiohydroxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalicycloxy, cyano, halogen, nitro, carbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, C-amido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalomethyl, ureido, amino and $-NR^xR^y$, wherein R^x and R^y are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, carbonyl, C-carboxy, sulfonyl, trihalomethyl, and, combined, a five- or six-member heteroalicyclic ring.

As used herein, a "heteroaryl" group refers to a monocyclic or fused ring (i.e., rings which share an adjacent pair of atoms) group having in the ring(s) one or more atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and, in addition, having a completely conjugated pi-electron system. Unless otherwise indicated, the heteroaryl group may be attached at either a carbon or nitrogen atom within the heteroaryl group. It should be noted that the term heteroaryl is intended to encompass an N-oxide of the parent heteroaryl if such an N-oxide is chemically feasible as is known in the art. Examples, without limitation, of heteroaryl groups are furyl, thienyl, benzothienyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, benzothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, purinyl, carbazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl. diazinyl, pyrazine, triazinyltriazine, tetrazinyl, and tetrazolyl. When substituted the substituted group(s) is preferably one or more selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalicycloxy, thioalkoxy, thiohydroxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalicycloxy, cyano, halogen, nitro, carbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, C-amido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalomethyl, ureido, amino, and $-NR^xR^y$, wherein R^x and R^y are as defined above.

As used herein, a "heteroalicyclic" group refers to a monocyclic or fused ring group having in the ring(s) one or more atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. Rings are selected from those which provide stable arrangements of bonds and are not intended to encomplish systems which would not exist. The rings may also have one or more double bonds. However, the rings do not

have a completely conjugated pi-electron system. Examples, without limitation, of heteroalicyclic groups are azetidinyl, piperidyl, piperazinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, 3-pyrrolidin-1-yl, morpholinyl, thiomorpholinyl and tetrahydropyranyl. When substituted the substituted group(s) is preferably one or more selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalicycloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalicycloxy, cyano, halogen, nitro, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalomethanesulfonamido, trihalomethanesulfonyl, silyl, guanyl, guanidino, ureido, phosphonyl, amino and $-NR^xR^y$, wherein R^x and R^y are as defined above.

An "alkyl" group refers to a saturated aliphatic hydrocarbon including straight chain and branched chain groups. Preferably, the alkyl group has 1 to 20 carbon atoms (whenever a numerical range; e.g., "1-20", is stated herein, it means that the group, in this case the alkyl group may contain 1 carbon atom, 2 carbon atoms, 3 carbon atoms, etc. up to and including 20 carbon atoms). More preferably, it is a medium size alkyl having 1 to 10 carbon atoms. Most preferably, it is a lower alkyl having 1 to 4 carbon atoms. The alkyl group may be substituted or unsubstituted. When substituted, the substituent group(s) is preferably one or more individually selected from trihaloalkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalicycloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalicycloxy, cyano, halo, nitro, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalomethanesulfonamido, trihalomethanesulfonyl, and combined, a five- or six-member heteroalicyclic ring.

A "cycloalkyl" group refers to an all-carbon monocyclic or fused ring (i.e., rings which share and adjacent pair of carbon atoms) group wherein one or more rings does not have a completely conjugated pi-electron system. Examples, without limitation, of cycloalkyl groups are cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclopentene, cyclohexane, cyclohexadiene, cycloheptane, cycloheptatriene and

adamantane. A cycloalkyl group may be substituted or unsubstituted. When substituted, the substituent group(s) is preferably one or more individually selected from alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroalicycloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy, thioheteroalicycloxy, cyano, halo, nitro, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, C-thioamido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamido, trihalo- methanesulfonamido, trihalomethanesulfonyl, silyl, guanyl, guanidino, ureido, phosphonyl, amino and –NR^xR^y with R^x and R^y as defined above.

An "alkenyl" group refers to an alkyl group, as defined herein, consisting of at least two carbon atoms and at least one carbon-carbon double bond.

An "alkynyl" group refers to an alkyl group, as defined herein, consisting of at least two carbon atoms and at least one carbon-carbon triple bond.

A "hydroxy" group refers to an –OH group.

An "alkoxy" group refers to both an –O-alkyl and an –O-cycloalkyl group as defined herein.

An "aryloxy" group refers to both an –O-aryl and an –O-heteroaryl group, as defined herein.

A "heteroaryloxy" group refers to a heteroaryl-O- group with heteroaryl as defined herein.

A "heteroalicycloxy" group refers to a heteroalicyclic-O- group with heteroalicyclic as defined herein.

A "thiohydroxy" group refers to an –SH group.

A "thioalkoxy" group refers to both an S-alkyl and an –S-cycloalkyl group, as defined herein.

A "thioaryloxy" group refers to both an –S-aryl and an –S-heteroaryl group, as defined herein.

A "thioheteroaryloxy" group refers to a heteroaryl-S- group with heteroaryl as defined herein.

A "thioheteroalicycloxy" group refers to a heteroalicyclic-S- group with heteroalicyclic as defined herein.

A "carbonyl" group refers to a –C(=O)-R" group, where R" is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl (bonded through a ring carbon) and heteroalicyclic (bonded through a ring carbon), as each is defined herein.

An "aldehyde" group refers to a carbonyl group where R" is hydrogen.

A "thiocarbonyl" group refers to a –C(=S)-R" group, with R" as defined herein.

A "Keto" group refers to a –CC(=O)C- group wherein the carbon on either or both sides of the C=O may be alkyl, cycloalkyl, aryl or a carbon of a heteroaryl or heteroaliacyclic group.

A "trihalomethanecarbonyl" group refers to a $Z_3CC(=O)$- group with said Z being a halogen.

A "C-carboxy" group refers to a –C(=O)O-R" groups, with R" as defined herein.

An "O-carboxy" group refers to a R"C(-O)O-group, with R" as defined herein.

A "carboxylic acid" group refers to a C-carboxy group in which R" is hydrogen.

A "trihalomethyl" group refers to a $-CZ_3$, group wherein Z is a halogen group as defined herein.

A "trihalomethanesulfonyl" group refers to an $Z_3CS(=O)_2$- groups with Z as defined above.

A "trihalomethanesulfonamido" group refers to a $Z_3CS(=O)_2NR^X$- group with Z and R^X as defined herein.

A "sulfinyl" group refers to a –S(=O)-R" group, with R" as defined herein and, in addition, as a bond only; i.e., -S(O)-.

A "sulfonyl" group refers to a $-S(=O)_2R$" group with R" as defined herein and, in addition as a bond only; i.e., $-S(O)_2-$.

A "S-sulfonamido" group refers to a $-S(=O)_2NR^XR^Y$, with R^X and R^Y as defined herein.

A "N-Sulfonamido" group refers to a $R"S(=O)_2NR_X$- group with R_x as defined herein.

A "O-carbamyl" group refers to a $-OC(=O)NR^XR^Y$ as defined herein.

A "N-carbamyl" group refers to a $R^XOC(=O)NR^Y$ group, with R^X and R^Y as defined herein.

A "O-thiocarbamyl" group refers to a $-OC(=S)NR^xR^y$ group with R^x and R^y as defined herein.

A "N-thiocarbamyl" group refers to a $R^xOC(=S)NR^y-$ group with R^x and R^y as defined herein.

An "amino" group refers to an $-NH_2$ group.

A "C-amido" group refers to a $-C(=O)NR^xR^y$ group with R^x and R^y as defined herein.

A "C-thioamido" group refers to a $-C(=S)NR^xR^y$ group, with R^x and R^y as defined herein.

A "N-amido" group refers to a $R^xC(=O)NR^y-$ group, with R^x and R^y as defined herein.

An "ureido" group refers to a $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ group with R^x and R^y as defined herein and R^{y2} defined the same as R^x and R^y.

A "guanidino" group refers to a $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ group, with R^x, R^y and R^{y2} as defined herein.

A "guanyl" group refers to a $R^xR^yNC(=N)-$ group, with R^x and R^Y as defined herein.

A "cyano" group refers to a $-CN$ group.

A "silyl" group refers to a $-Si(R'')_3$, with R'' as defined herein.

A "phosphonyl" group refers to a $P(=O)(OR^x)_2$ with R^x as defined herein.

A "hydrazino" group refers to a $-NR^xNR^yR^{y2}$ group with R^x, R^y and R^{y2} as defined herein.

Any two adjacent R groups may combine to form an additional aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclic ring fused to the ring initially bearing those R groups.

It is known in the art that nitogen atoms in heteroaryl systems can be "participating in a heteroaryl ring double bond", and this refers to the form of double bonds in the two tautomeric structures which comprise five-member ring heteroaryl groups. This dictates whether nitrogens can be substituted as well understood by chemists in the art. The disclosure and claims of the present invention are based on the known general principles of chemical bonding. It is understood that the claims do not encompass structures known to be unstable or not able to exist based on the literature.

Physiologically acceptable salts and prodrugs of compounds disclosed herein are within the scope of this invention. The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein and in the claims is intended to include nontoxic base addition salts. Suitable salts include those derived from organic and inorganic acids such as, without limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, sulfinic acid, citric acid, maleic acid, fumaric acid, sorbic acid, aconitic acid, salicylic acid, phthalic acid, and the like. The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein is also intended to include salts of acidic groups, such as a carboxylate, with such counterions as ammonium, alkali metal salts, particularly sodium or potassium, alkaline earth metal salts, particularly calcium or magnesium, and salts with suitable organic bases such as lower alkylamines (methylamine, ethylamine, cyclohexylamine, and the like) or with substituted lower alkylamines (e.g. hydroxyl-substituted alkylamines such as diethanolamine, triethanolamine or tris(hydroxymethyl)- aminomethane), or with bases such as piperidine or morpholine.

In the method of the present invention, the term "antiviral effective amount" means the total amount of each active component of the method that is sufficient to show a meaningful patient benefit, i.e., healing of acute conditions characterized by inhibition of the HIV infection. When applied to an individual active ingredient, administered alone, the term refers to that ingredient alone. When applied to a combination, the term refers to combined amounts of the active ingredients that result in the therapeutic effect, whether administered in combination, serially or simultaneously. The terms "treat, treating, treatment" as used herein and in the claims means preventing or ameliorating diseases associated with HIV infection.

The present invention is also directed to combinations of the compounds with one or more agents useful in the treatment of AIDS. For example, the compounds of this invention may be effectively administered, whether at periods of pre-exposure and/or post-exposure, in combination with effective amounts of the AIDS antivirals, immunomodulators, antiinfectives, or vaccines, such as those in the following table.

ANTIVIRALS

Drug Name	Manufacturer	Indication
097	Hoechst/Bayer	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase (RT) inhibitor)
Amprenivir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC (RT inhibitor)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC

Acyclovir	Burroughs Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC, in combination with AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV infection, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV infection, AIDS, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV infection ARC, PGL HIV positive, AIDS
Alpha Interferon	Glaxo Wellcome	Kaposi's sarcoma, HIV in combination w/Retrovir
Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Antibody which Neutralizes pH Labile alpha aberrant Interferon	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV infection, AIDS, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-associated diseases
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 infection

Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitis, herpes, papillomavirus
Curdlan sulfate	AJI Pharma USA	HIV infection
Cytomegalovirus Immune globin	MedImmune	CMV retinitis
Cytovene	Syntex	Sight threatening
Ganciclovir		CMV peripheral CMV retinitis
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	HIV infection, AIDS, ARC (RT inhibitor)
Dextran Sulfate	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV positive asymptomatic
ddC Dideoxycytidine	Hoffman-La Roche	HIV infection, AIDS, ARC
ddI Dideoxyinosine	Bristol-Myers Squibb	HIV infection, AIDS, ARC; combination with AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV infection, AIDS, ARC (ptotease inhibitor)
Efavirenz (DMP 266) (-)6-Chloro-4-(S)-cyclopropylethynyl-4(S)-trifluoro-methyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one, STOCRINE	DuPont Merck	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside RT inhibitor)

EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV infection
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC	Emory University	HIV infection, AIDS, ARC (reverse transcriptase inhibitor)
GS 840	Gilead	HIV infection, AIDS, ARC (feverse transcriptase inhibitor)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV infection, AIDS, ARC (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV infection, AIDS, ARC
Recombinant Human Interferon Beta	Triton Biosciences (Almeda, CA)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC
Interferon alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
Indinavir	Merck	HIV infection, AIDS, ARC, asymptomatic HIV positive, also in combination with AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitis
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-assoc. diseases

Lamivudine, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC (reverse transcriptase inhibitor); also with AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV infection
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Nevirapine	Boeheringer Ingleheim	HIV infection, AIDS, ARC (RT inhibitor)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV inhibitor
Peptide T Octapeptide Sequence	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
Trisodium Phosphonoformate	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV retinitis, HIV infection, other CMV infections
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Probucol	Vyrex	HIV infection, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV infection, AIDS, ARC
Ritonavir	Abbott	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	HIV infection, AIDS, ARC (protease inhibitor)

Stavudine; d4T Didehydrodeoxy-thymidine	Bristol-Myers Squibb	HIV infection, AIDS, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Genital HSV & CMV infections
Virazole Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	asymptomatic HIV positive, LAS, ARC
VX-478	Vertex	HIV infection, AIDS, ARC
Zalcitabine	Hoffmann-LaRoche	HIV infection, AIDS, ARC, with AZT
Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome	HIV infection, AIDS, ARC, Kaposi's sarcoma, in combination with other therapies
Tenofovir disoproxil, fumarate salt (Viread®)	Gilead	HIV infection, AIDS, (reverse transcriptase inhibitor)
Combivir®	GSK	HIV infection, AIDS, (reverse transcriptase inhibitor)
abacavir succinate (or Ziagen®)	GSK	HIV infection, AIDS, (reverse transcriptase inhibitor)

IMMUNOMODULATORS

Drug Name	Manufacturer	Indication
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS

Bropirimine	Pharmacia Upjohn	Advanced AIDS
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS, Kaposi's sarcoma
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV infection
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Blocks HIV fusion with CD4+ cells
Gamma Interferon	Genentech	ARC, in combination w/TNF (tumor necrosis factor)
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Genetics Institute Sandoz	AIDS
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Schering-Plough	AIDS, combination w/AZT
HIV Core Particle Immunostimulant	Rorer	Seropositive HIV
IL-2 Interleukin-2	Cetus	AIDS, in combination w/AZT
IL-2 Interleukin-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, in combination w/AZT
IL-2 Interleukin-2 (aldeslukin)	Chiron	AIDS, increase in CD4 cell counts

Immune Globulin Intravenous (human)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	Pediatric AIDS, in combination w/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposi's sarcoma, ARC, PGL
Imuthiol Diethyl Dithio Carbamate	Merieux Institute	AIDS, ARC
Alpha-2 Interferon	Schering Plough	Kaposi's sarcoma w/AZT, AIDS
Methionine-Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE Muramyl-Tripeptide	Ciba-Geigy Corp.	Kaposi's sarcoma
Granulocyte Colony Stimulating Factor	Amgen	AIDS, in combination w/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Immunotherapeutic
rCD4 Recombinant Soluble Human CD4	Genentech	AIDS, ARC
rCD4-IgG hybrids		AIDS, ARC
Recombinant Soluble Human CD4	Biogen	AIDS, ARC
Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Kaposi's sarcoma AIDS, ARC, in combination w/AZT

SK&F106528 Soluble T4	Smith Kline	HIV infection
Thymopentin	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV infection
Tumor Necrosis Factor; TNF	Genentech	ARC, in combination w/gamma Interferon

ANTI-INFECTIVES

Drug Name	Manufacturer	Indication
Clindamycin with Primaquine	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazole	Pfizer	Cryptococcal meningitis, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevention of oral candidiasis
Ornidyl Eflornithine	Merrell Dow	PCP
Pentamidine Isethionate (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP treatment
Trimethoprim		Antibacterial
Trimethoprim/sulfa		Antibacterial
Piritrexim	Burroughs Wellcome	PCP treatment
Pentamidine Isethionate for Inhalation	Fisons Corporation	PCP prophylaxis

Spiramycin	Rhone-Poulenc diarrhea	Cryptosporidial
Intraconazole-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; cryptococcal meningitis
Trimetrexate	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Kaposi's sarcoma
Recombinant Human Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp.	Severe anemia assoc. with AZT therapy
Recombinant Human Growth Hormone	Serono	AIDS-related wasting, cachexia
Megestrol Acetate	Bristol-Myers Squibb	Treatment of anorexia assoc. W/AIDS
Testosterone	Alza, Smith Kline	AIDS-related wasting
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrhea and malabsorption related to AIDS

Additionally, the compounds of the invention herein may be used in combination with another class of agents for treating AIDS which are called HIV entry inhibitors. Examples of such HIV entry inhibitors are discussed in DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; and DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194.

It will be understood that the scope of combinations of the compounds of this invention with AIDS antivirals, immunomodulators, anti-infectives, HIV entry inhibitors or vaccines is not limited to the list in the above Table, but includes in

principle any combination with any pharmaceutical composition useful for the treatment of AIDS.

Preferred combinations are simultaneous or alternating treatments of with a compound of the present invention and an inhibitor of HIV protease and/or a non-nucleoside inhibitor of HIV reverse transcriptase. An optional fourth component in the combination is a nucleoside inhibitor of HIV reverse transcriptase, such as AZT, 3TC, ddC or ddI. A preferred inhibitor of HIV protease is indinavir, which is the sulfate salt of N-(2(R)-hydroxy-1-(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridyl-methyl)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)-piperazinyl))-pentaneamide ethanolate, and is synthesized according to U.S. 5,413,999. Indinavir is generally administered at a dosage of 800 mg three times a day. Other preferred protease inhibitors are nelfinavir and ritonavir. Another preferred inhibitor of HIV protease is saquinavir which is administered in a dosage of 600 or 1200 mg tid. Preferred non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase include efavirenz. The preparation of ddC, ddI and AZT are also described in EPO 0,484,071. These combinations may have unexpected effects on limiting the spread and degree of infection of HIV. Preferred combinations include those with the following (1) indinavir with efavirenz, and, optionally, AZT and/or 3TC and/or ddI and/or ddC; (2) indinavir, and any of AZT and/or ddI and/or ddC and/or 3TC, in particular, indinavir and AZT and 3TC; (3) stavudine and 3TC and/or zidovudine; (4) zidovudine and lamivudine and 141W94 and 1592U89; (5) zidovudine and lamivudine.

In such combinations the compound of the present invention and other active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of other agent(s).

Abbreviations

The following abbreviations, most of which are conventional abbreviations well known to those skilled in the art, are used throughout the description of the invention and the examples. Some of the abbreviations used are as follows:

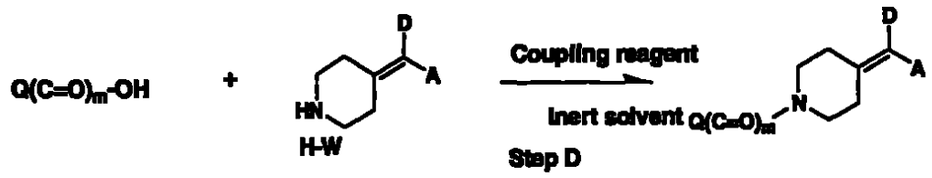
	h	=	hour(s)
	rt	=	room temperature
	mol	=	mole(s)
	mmol	=	millimole(s)
5	g	=	gram(s)
	mg	=	milligram(s)
	mL	=	milliliter(s)
	TFA	=	Trifluoroacetic Acid
	DCE	=	1,2-Dichloroethane
10	CH_2Cl_2	=	Dichloromethane
	TPAP	=	tetrapropylammonium perruthenate
	THF	=	Tetrahydofuran
	DEPBT	=	3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one
15	DMAP	=	4-dimethylaminopyridine
	P-EDC	=	Polymer supported 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
	EDC	=	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
	DMF	=	*N,N*-dimethylformamide
20	Hunig's Base	=	*N,N*-Diisopropylethylamine
	mCPBA	=	*meta*-Chloroperbenzoic Acid
	azaindole	=	1*H*-Pyrrolo-pyridine
	4-azaindole	=	1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine
	5-azaindole	=	1*H*-Pyrrolo[3,2-*c*]pyridine
25	6-azaindole	=	1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine
	7-azaindole	=	1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridine
	PMB	=	4-Methoxybenzyl
	DDQ	=	2, 3-Dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone
	OTf	=	Trifluoromethanesulfonoxy
30	NMM	=	4-Methylmorpholine
	PIP-COPh	=	1-Benzoylpiperazine
	NaHMDS	=	Sodium hexamethyldisilazide
	EDAC	=	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

TMS	=	Trimethylsilyl
DCM	=	Dichloromethane
DCE	=	Dichloroethane
MeOH	=	Methanol
THF	=	Tetrahydrofuran
EtOAc	=	Ethyl Acetate
LDA	=	Lithium diisopropylamide
TMP-Li	=	2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl lithium
DME	=	Dimethoxyethane
DIBALH	=	Diisobutylaluminum hydride
HOBT	=	1-hydroxybenzotriazole
CBZ	=	Benzyloxycarbonyl
PCC	=	Pyridinium chlorochromate

The synthesis procedures and anti-HIV-1 activities of 4-alkenyl piperidine amide containing analogs are below.

Preparation of the Compounds of the Invention:

Scheme A



Step D description: As shown in Scheme A, intermediate H-W (where W corresponds to claim 1 and H is hydrogen) can be coupled with the acid QC(O)C(O)OH (which can also be depicted as Z-OH) using standard amide bond or peptide bond forming coupling reagents. The combination of EDAC and triethylamine in tetrahydrofuran or BOPCl and diisopropyl ethyl amine in chloroform have been utilized most frequently but DEPBT, or other coupling reagents such as PyBop could be utilized. Another useful coupling condition employs HATU (L.A. Carpino et. al. J.Chem.Soc. Chem Comm. 1994, 201-203; A. Virgilio et.al. J.Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580-11581). A general procedure for using this reagent is

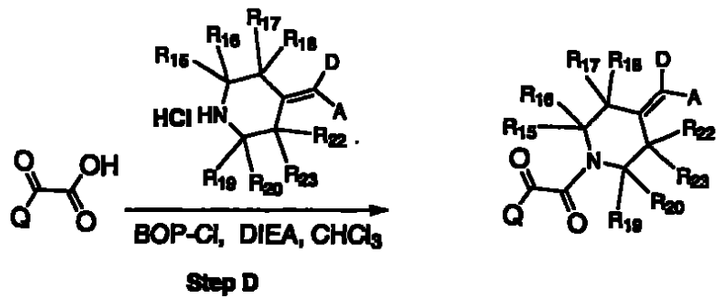
Acid (1eq) and H-W-A or HCl salt (2eq) in DMF are stirred at rt for between 1 h and 2 days. HATU (2eq) was added in one portion and then DMAP(3eq). The reaction was stirred at rt for 2 to 15h (reaction progress monitored by standard methods ie' TLC, LC/MS) The mixture is filtered through filter paper to collect the solid. The filtrate is concentrated and water is added. The mixture is filtered again and the solid is washed with water. The solid is conbined and washed with water. Many reagents for amide bond couplings are known by an organic chemist skilled in the art and nearly all of these are applicable for realizing coupled amide products.

As mentioned above, DEPBT (3-(diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one) and *N,N*-diisopropylethylamine, commonly known as Hunig's base, represents another efficient method to form the amide bond (step D) and provide compounds of Claim I. DEPBT is either purchased from Adrich or prepared according to the procedure of Ref. 28, Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Organic Lett.*, **1999**, *1*, 91-93. Typically an inert solvent such as DMF or THF is used but other aprotic solvents could be used.

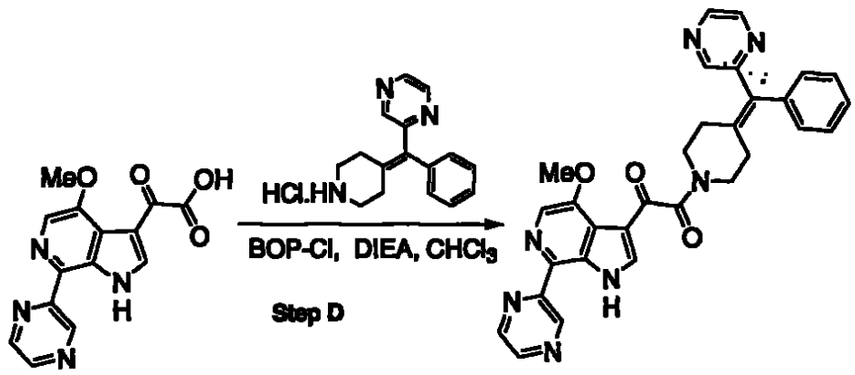
The amide bond construction reaction could be carried out using the preferred conditions described above, the EDC conditions described below, other coupling conditions described in this application, or alternatively by applying the conditions or coupling reagents for amide bond construction described later in this application for construction of substituents R_2-R_5. Some specific nonlimiting examples are given in this application.

Alternatively, the acid could be converted to a methyl ester using excess diazomethane in THF/ether. The methyl ester in dry THF could be reacted with the lithium amide of intermediate H-W. The lithium amide of H-W, Li-W is formed by reacting intermediate 1 with lithium bistrimethylsilylamide in THF for 30 minutes in an ice water cooling bath. Sodium or potassium amides could be formed similarly and utilized if additional reactivity is desired. Other esters such as ethyl, phenyl, or pentafluorophenyl could be utilized and would be formed using standard methodology. Scheme A1 depicts the general coupling reaction using the BOP-Cl coupling method while Scheme A2 depicts a specific reaction, which typifies the coupling reactions used to make the compounds of formula I or precursors to them.

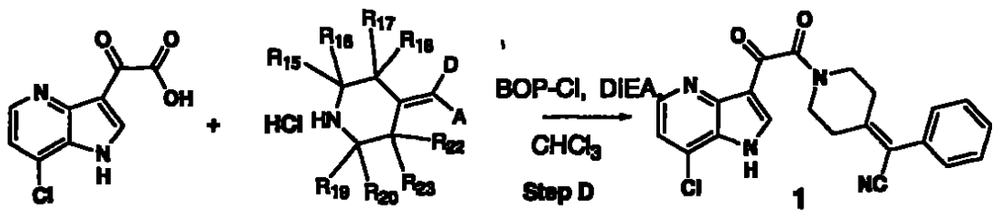
Scheme A1



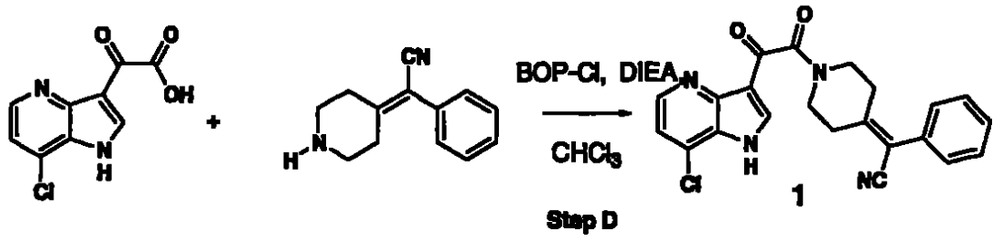
Scheme A2



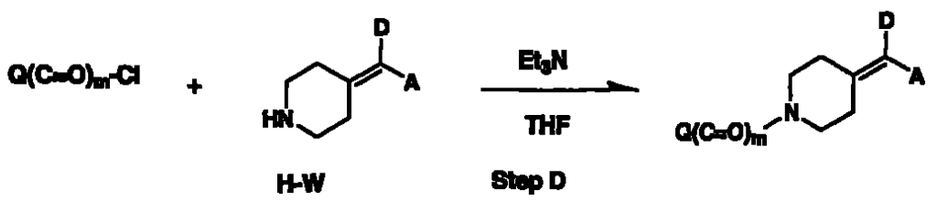
Scheme A3



Scheme A4



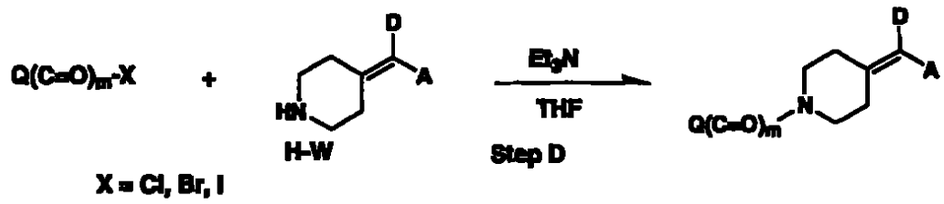
Scheme B



As shown in Schemes B and C, Compounds of formula I can also be obtained from reacting the amine, H-W with an acid halide QC(O)C(O)-Cl (also depicted as Z-Cl) typically in the presence of a tertiary amine base to provide the desired compounds of the invention. Such reactions would usually be started at a temperature of approximately 2° C and allowed to warm to ambient temperature but lower temperatures or even heating could be utilized if needed. The reaction of QC(O)C(O)-Cl (Z-Cl) by reaction with the appropriate H-W-A in the presence of a tertiary amine (3-10 eq.) such as triethylamine ordiisopropylethylamine in an anhydrous aprotic solvent such as dichloromethane, dichloroethane, diethyl ether, dioxane,THF, acetonitrile, DMF or the like at temperatures ranging from 0°C to reflux. Most preferred are dichloromethane, dichloroethane, or THF. The reaction can be monitored by LC/MS.

The acids QC(O)C(O)OH (Z-OH) can be converted to the acid chlorides QC(O)C(O)-Cl (Z-Cl) using oxalyl chloride in a solvent such as benzene or thionyl chloride either neat or containing a catalystic amount of DMF. Temperatures between 0°C and reflux may be utilized depending on the substrate.

Scheme C



Procedures for coupling piperazine amides to oxoacetyl derivatives are described in the Blair , Wang, Wallace, or Wang references 93-95 and 106 respectively. The entire disclosures in U.S Patent 6,469,006 granted October 22, 2002; U.S. Patent 6,476,034 granted November 5, 2002; U.S. Patent Application Serial Number 10/027,612 filed December 19, 2001, which is a continuation-in-part of U.S. Serial Number 09/888,686 filed June 25, 2001 (corresponding to PCT WO 02/04440, published January 17, 2002); and U.S. Patent Application Serial Number 10/214,982 filed August 7, 2002, which is a continuation-in-part of U.S. Serial Number 10/038,306 filed January 2, 2002 (corresponding to PCT WO 02/62423

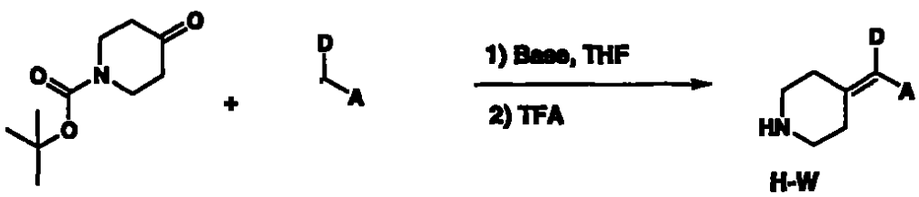
published August 15, 2002) are incorporated by reference herein. The procedures used to couple indole or azaindole oxoacetic acids to piperazine amides in these references can be used analogously to form the compounds of this invention except the piperidine alkenes are used in place of the piperazine benzamides.

General Schemes:

Scheme D describes a useful method for preparing the compounds described by H-W where W is as defined in the description and claims of the invention. Typically, this methodology will work best when D is a group which lowers the PKA of the hydrogens on the adjacecent methylene moiety. For example cyano, sulfonyl, amido and the like as specified in the claim. A preferably could be aryl or heteroaryl moieties as described in claim 1. A could also be other groups described in claim 1. Alkoxide bases of C1 to C4 alcohols can be utilzed but other bases such as lithium, sodium, or potassium dialkyl amides or the corresponding bistrimethylsilyl amides could also be utilized.

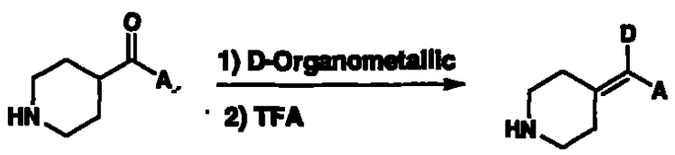
Preparation of intermediates:

Scheme D



H-W

Scheme E

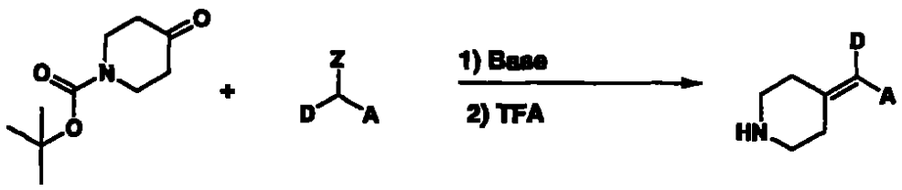


D = heteroaryl, aryl, alkyl
Organometallic = MgBr, Li, CeCl2, ZnBr

Intermediate 1

As shown in Scheme E, addition of an organometallic reagent to a ketone can provide an intermediate tertiary alkoxide which undergoes protonation and acid catalyzed elimination to form the desired double bond. A number of organo metallic reagents could suffice as shown but an extra equivalent (at least two total) could be needed to comensate for deprotection of the amine nitrogen in many cases.

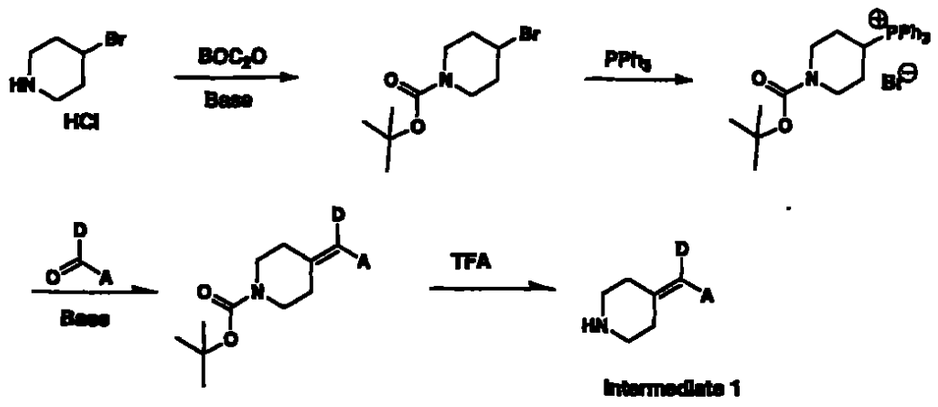
Scheme F



Z = PR_3, $P(O)Ph_2$, $P(O)(OR)_2$, SiR_3, AsR_3

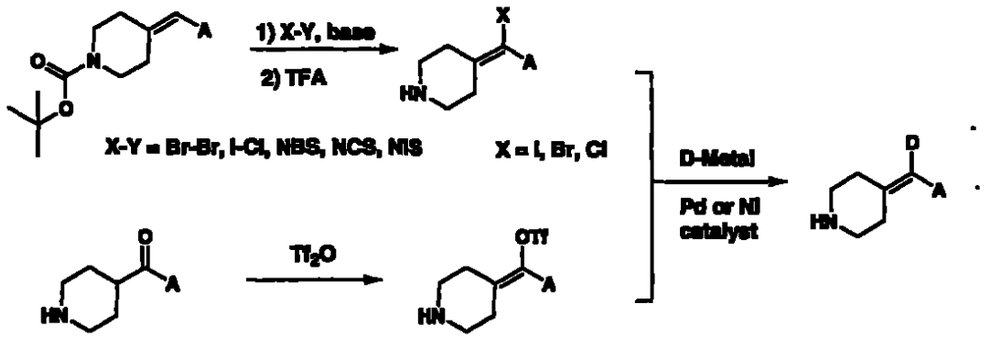
Standard olefination conditions such as Wittig, Horner Emmons, Petersen or Arsenic based can be used to convert the ketone to the desired products. Some general reviews of this methodology and directions for use are contained in the following references:Wadsworth, W.S, Jr., in "Organic Reactions", Dauben, W.G., Ed., Wiley, New York, 1977, 25, 73. McMurry, J.E. Acct. Chem. Res. 1983, 16, 405. Cushman, M., et al. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2807. When Z= triphenyl phosphine, butyl lithium or LDA could be used to generate the phosphorus ylide in THF and then the ylide reacted with the ketone ot provide the desired product. The phosphinate or phosphine oxide based reagents could be used with similar bases or with sodium or postassium methoxide or ethoxide in the corresponding alcohol solvents.

Scheme G



Intermediate 1

Scheme H

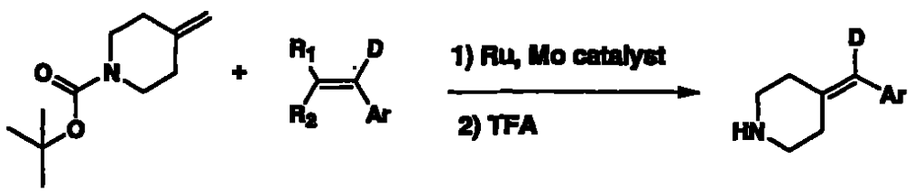


Metal = SnR_3, $B(OH)_2$, AlR_2, MgBr, and alike

As shown above in Scheme H, substituted azaindoles containing a chloride, bromide, iodide, triflate, or phosphonate undergo coupling reactions with a boronate (Suzuki type reactions) or a stannane to provide substituted azaindoles. Stannanes and boronates are prepared via standard literature procedures or as described in the experimental section of this application. The vinyl bromides, chlorides, triflates , or phosphonates may undergo metal mediated coupling to provide compounds of formula W-H. Stille or Suzuki couplings are particularly useful. A detailed discussion of the references and best conditions for these kinds of metal mediated coupling is described later in this application where the discussion is combined with a description of how these types of reactions may aslo be used to funtionalize indoles and azaindoles.

When Ar is benzene, starting materials are commerially available

Scheme J



Alternatively, the compounds W-H could be prepared via olefin metathesis using highly active Rhodium catalysts. The methylene starting material can be prepared via simple Wittig methylenation of the precursor ketone which is prepared via literature methods. The olefin metathesis is preferably carried out using 1% of the imadazoylidene ruthenium benzylidene catalyst described in the following reference. The reaction is carried out starting at low temperatures (-40°) or similar. Starting methylene material is mixed with excess olefin (5 to 100equivalents) and the reaction iswarmed to ~40°C. **Synthesis of Symmetrical Trisubstituted Olefins by Cross Metathesis.** Chatterjee, Arnab K.; Sanders, Daniel P.; Grubbs, Robert H.. Organic Letters ACS ASAP

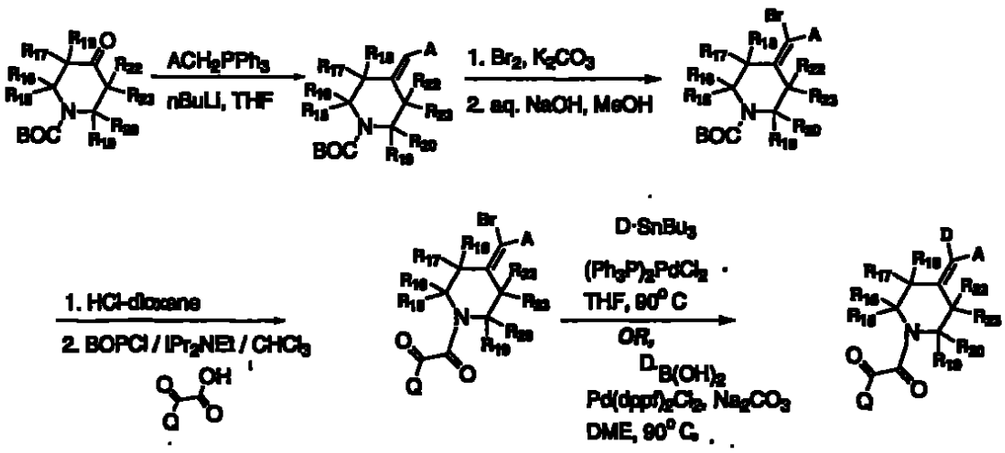
Additional references are listed below which show additional conditions and substrates which may be used with this catalysts.

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

Olefin metathesis with 1,1-difluoroethylene. Trnka, Tina M.; Day, Michael W.; Grubbs, Robert H.. Arnold and Mabef Beckman Lab. of Chemical Synthesis, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA. Angewandte Chemie, International Edition (2001), 40(18), 3441-3444.

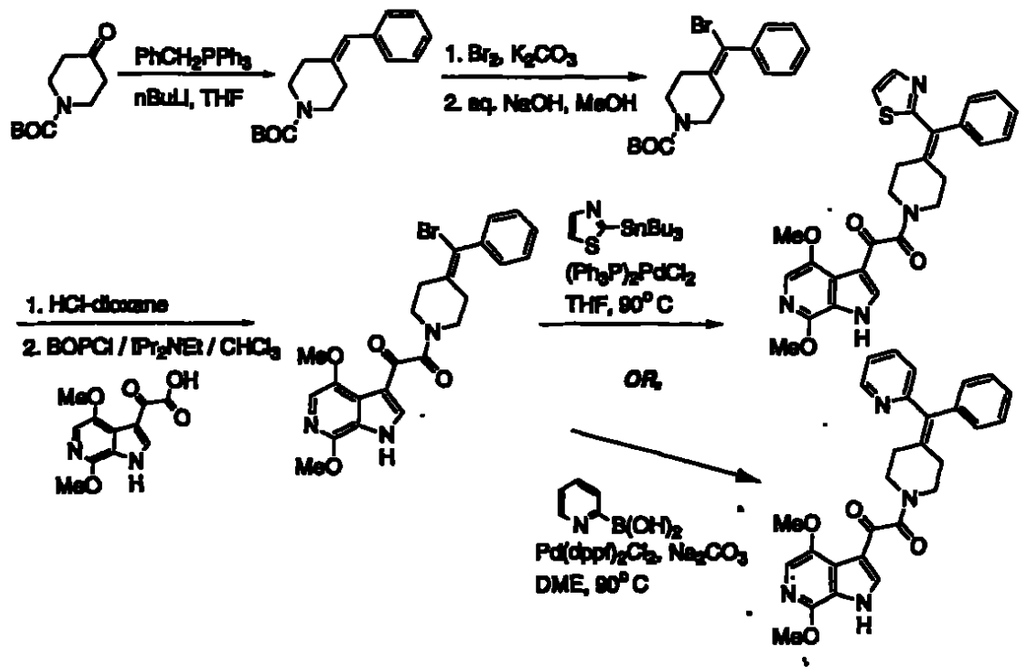
Scheme K shows a sequence in which a piperidone is coverted to a monofuntionalized olefin via Wittig olefination. Bromination and dehydrobromination provides a versatile vinyl bromide intermediate. This intermediate is coupled to the QC(O)C(O)OH acid with BOPCl to provide a compound of formula I. This intermediate is then funtionalized using palladium mediated couplings to either boronates or stannanes. Conditions for these couplings are described in this application.

SCHEME K



Scheme L shows specific examples of general Scheme K which are some of those described in the experimental section.

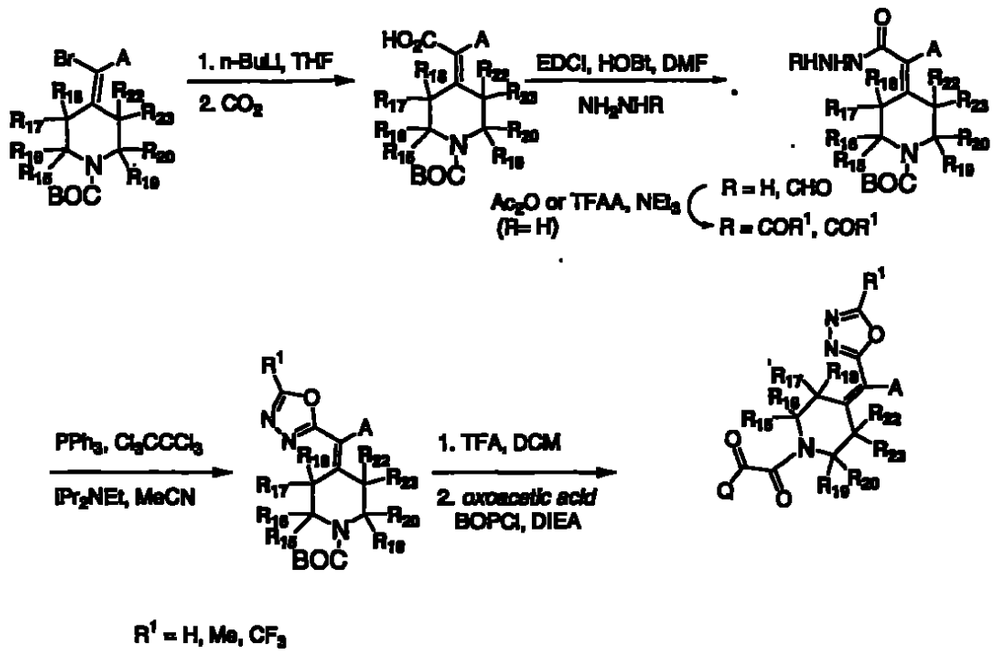
Scheme L



Scheme M shows how a protected vinyl bromide can be converted to a carboxylic acid via lithium bromide exchange and reaction with carbon dioxide. As described in this application and the incorporated ones, carboxylic acids are excellent precursors to many heterocyles or amides. The rest of Scheme M shows conversion to funtionalized oxadiazoles. Other chemistry described in this application depicts other methods for converting acids to groups of other compounds of the invention.

34

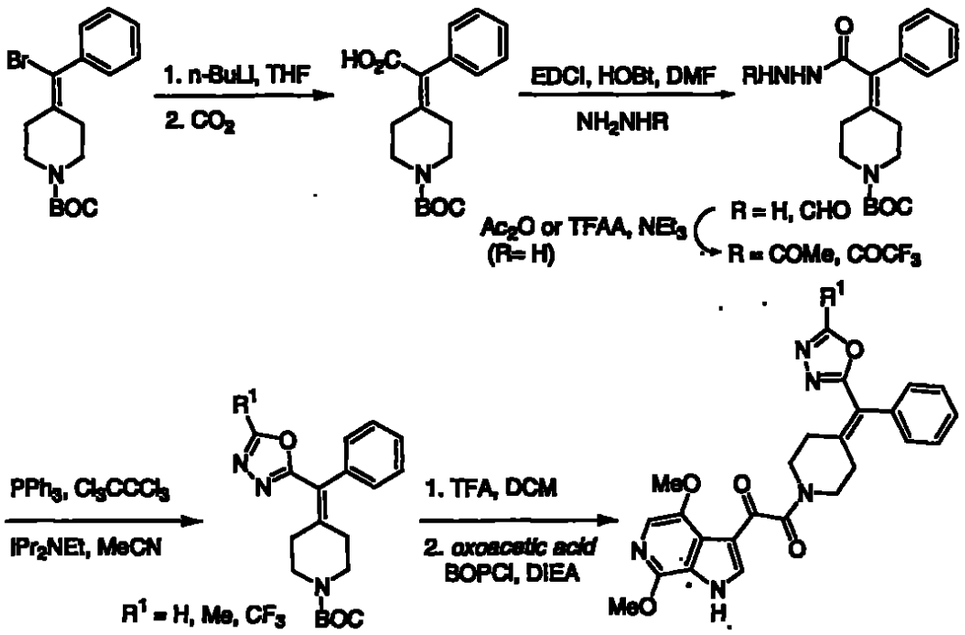
SCHEME M



Scheme N depicts a more specific example of Scheme M.

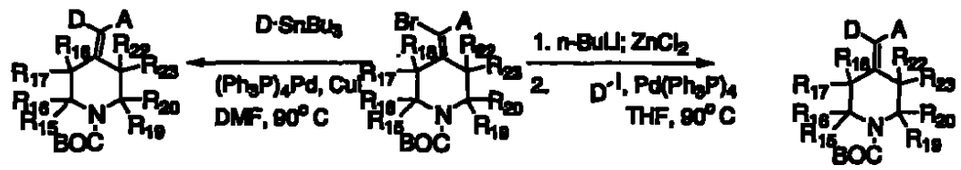
5

Scheme N



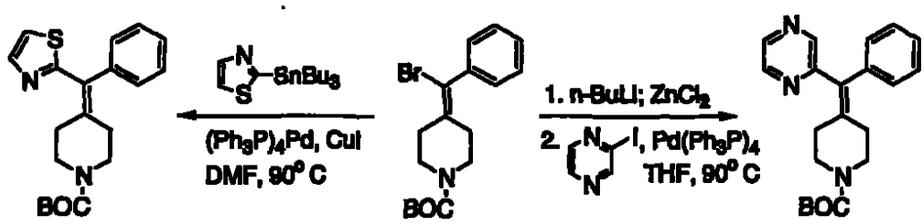
Scheme P depicts methods for functionalizing the vinyl bromide to install groups D (or A). Either a modified Stille coupling or a zinc mediated coupling are depicted. Details of these tranformations are discussed later in the section on metal couplings.

SCHEME P



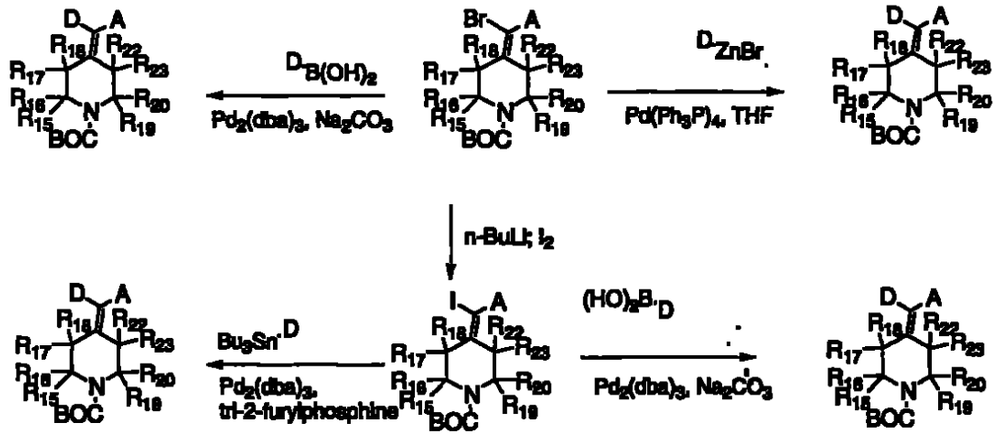
Scheme Q depicts some specific examples of Scheme P.

SCHEME Q



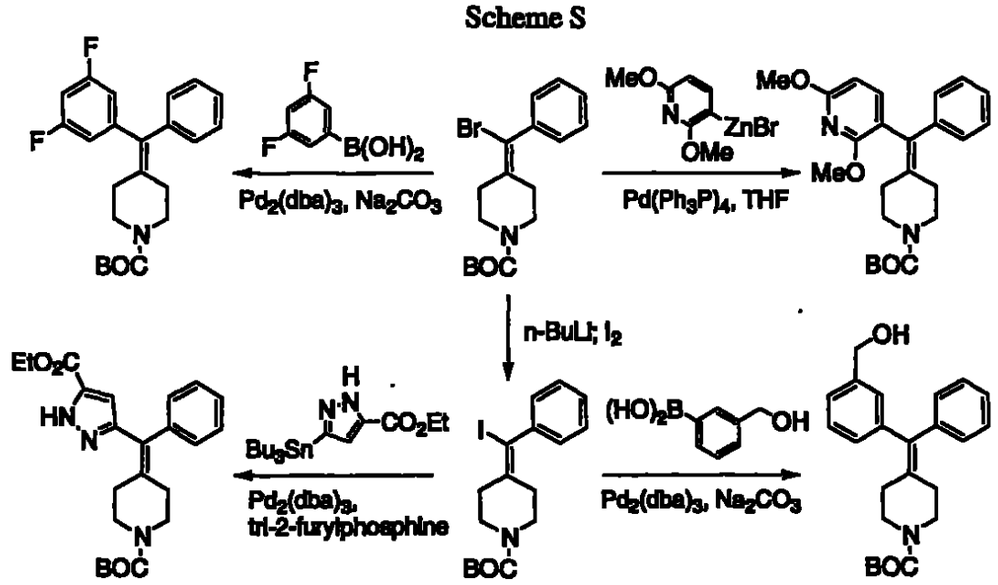
Scheme R depicts methods for functionalizing the vinyl bromide to install groups D (or A). Either a modified Stille coupling, zinc mediated coupling, or a Suzuki boronic acid coupling are depicted. A method for converting the vinyl bromide to vinyl idodide is shown. If the vinyl bromide fails to undergo efficient reaction, the more reactive iodide can be prepared as a better partner. Details of these tranformations are discussed later in the section on metal couplings.

SCHEME R



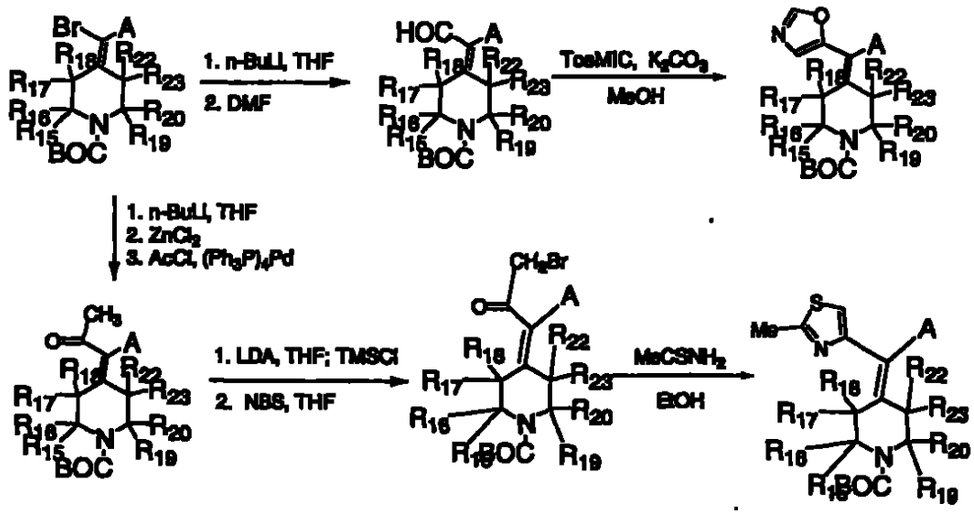
Scheme S provides specific examples of Scheme R.

Scheme S



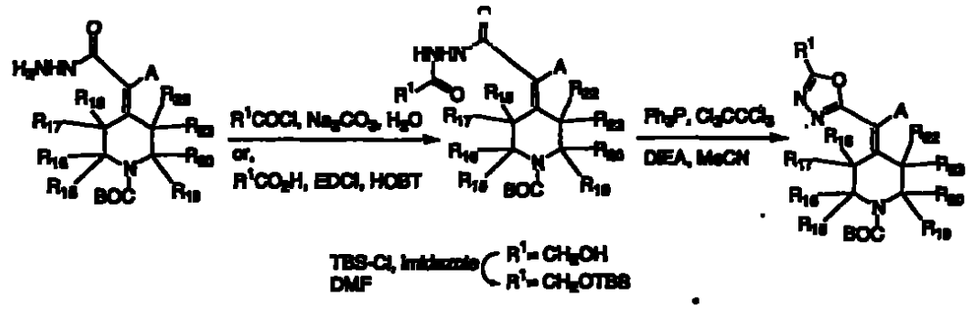
Scheme T shows methods for converting the vinyl bromide into more funtionalized groups D (or A). A key aldehyde intermediate is generated from the vinyl bromide and can be used to generate heteroaryls such as the oxazole via reaction with Tosmic.

SCHEME T



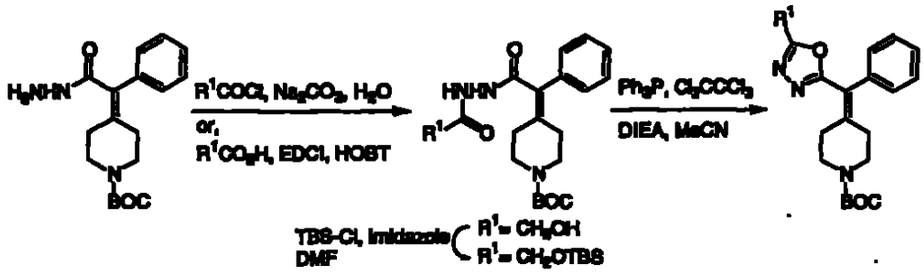
Scheme U shows how a hydrazide (gnerated from the acid) can be used to prepare oxadiazoles with diffferent substituents.

SCHEME U



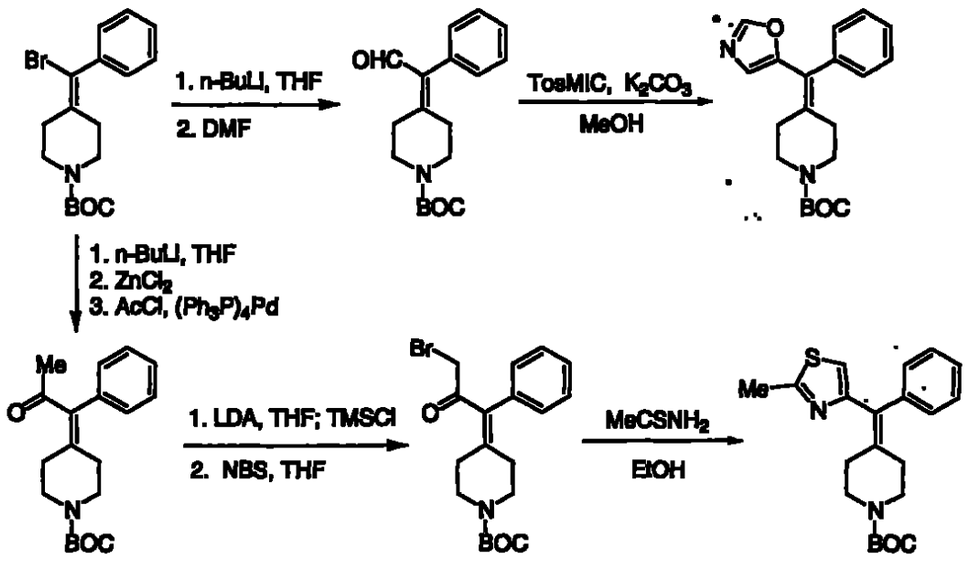
Scheme V provides more specific examples of Scheme U.

Scheme V



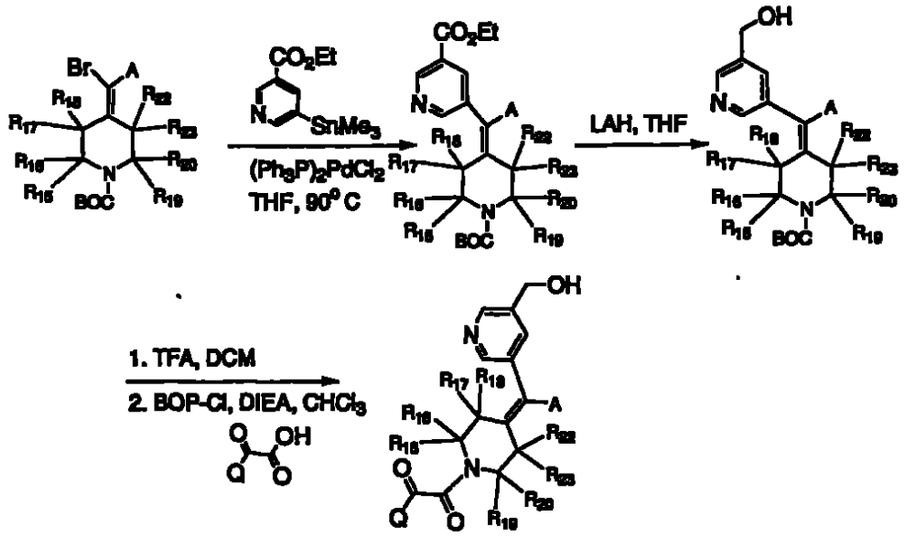
Scheme W shows some other methods for installing D (or A).

Scheme W



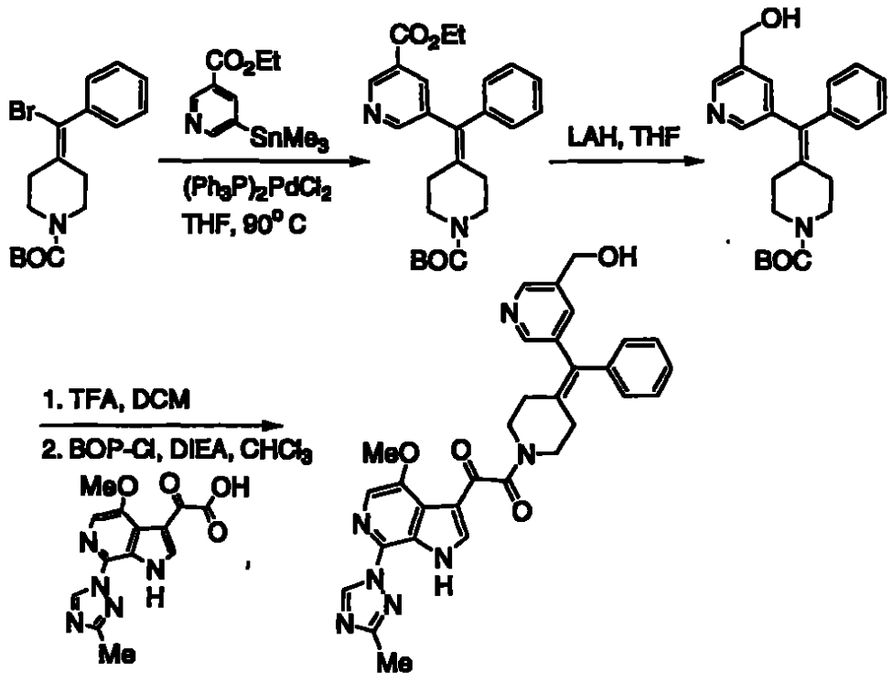
Scheme X shows a particular example where a functionalized heteroaryl or in this case aryl are coupled and then further functionalization can occurr (in this case redcution of an ester to an alcohol).

Scheme X



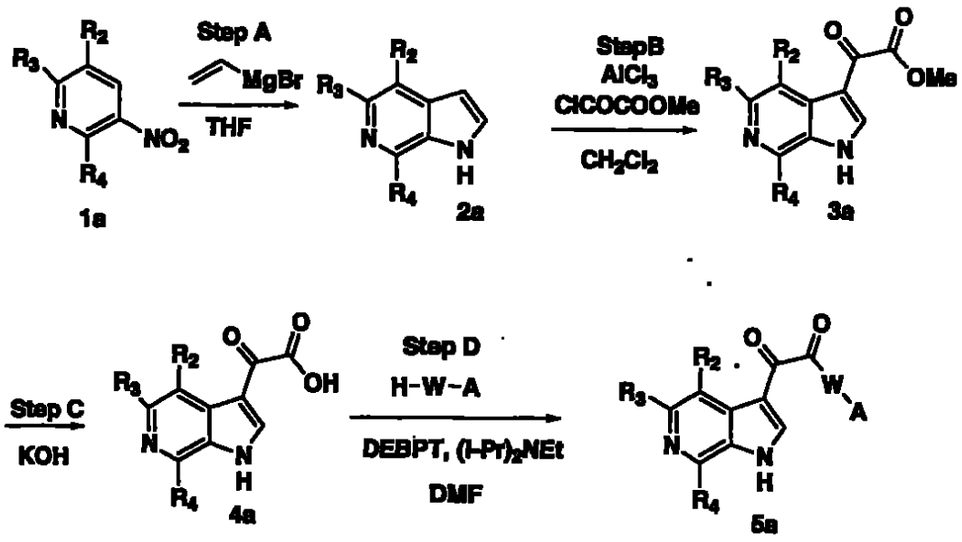
Scheme Y provides more specific examples of Scheme X.

Scheme Y

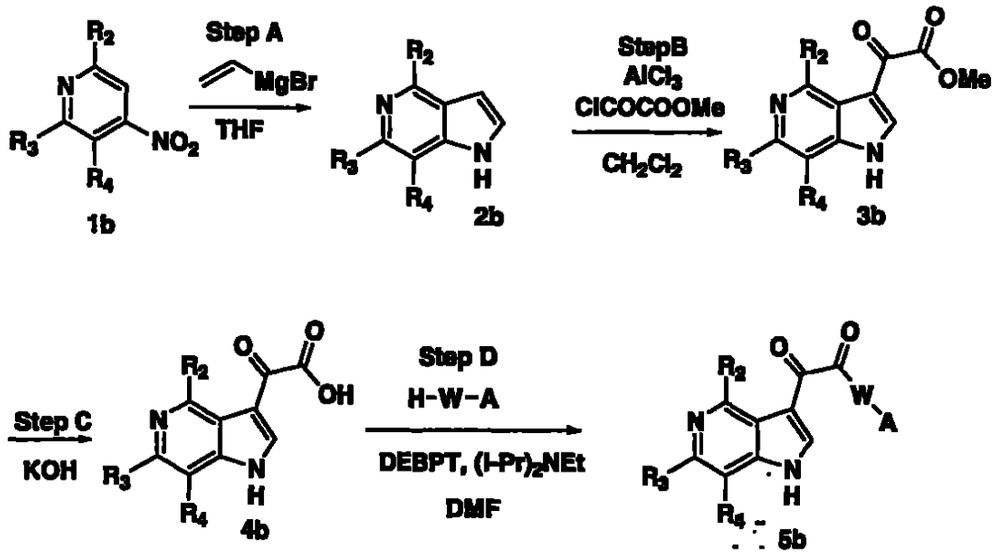


Procedures for making Q(C=O)$_m$ OH or Q(C=O)$_m$ Y (as defined in formula I of the description of the invention and in schemes A-C above) are described herein and in the same references just cited for the coupling reaction (Blair , Wang, Wallace, or Wang references 93-95 and 106 respectively). Additional general procedures to construct substituted azaindole Q and Z of Formula I and intermediates useful for their synthesis are described in the following Schemes. The following Schemes provide specific examples of methodology which can be used to prepare Q or Q(CO)m-OH or derivatives in which the acid has been converted to an acid halide or ester.

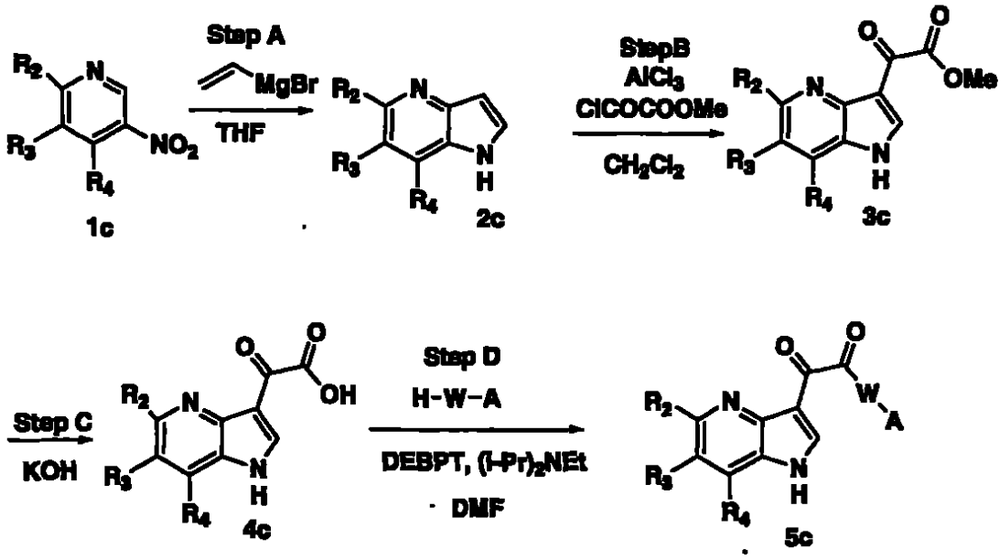
Scheme 1a



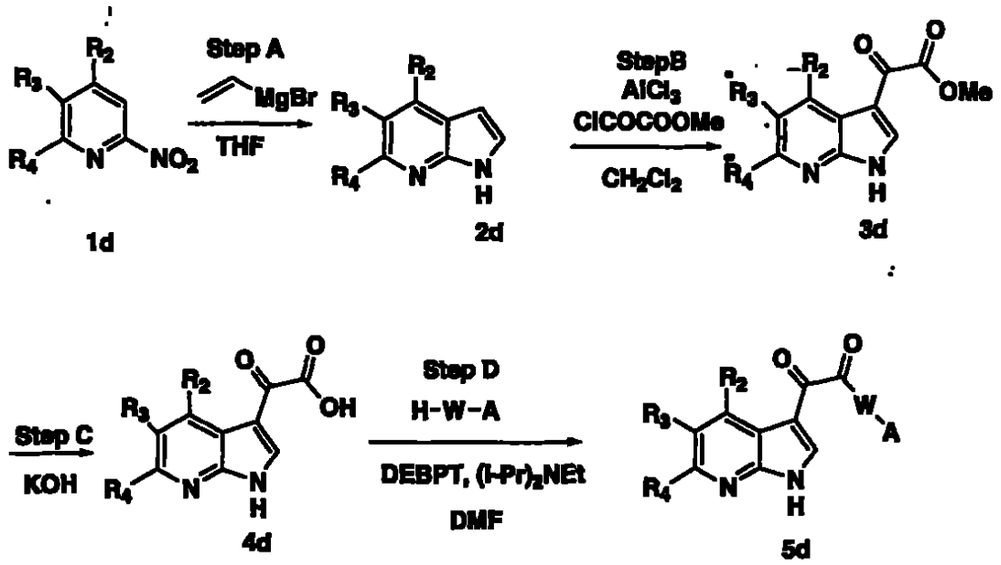
Scheme 1b



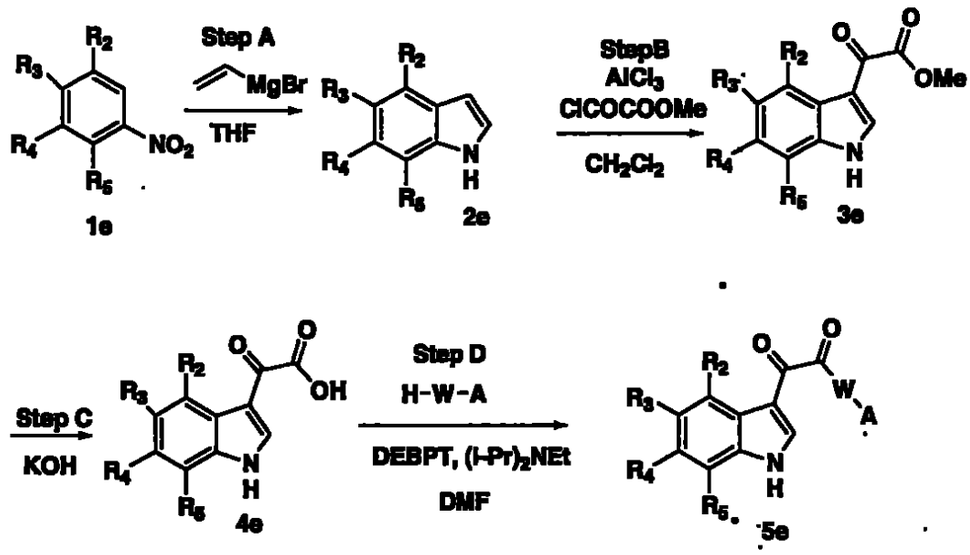
Scheme 1c



Scheme 1d



Scheme 1e



Step A in Schemes 1a-1e depict the synthesis of a aza indole or indole intermediates, 2a-2e via the well known Bartoli reaction in which vinyl magnesium bromide reacts with an aryl or heteroaryl nitro group, such as in 1a-1e, to form a five-membered nitrogen containing ring as shown. Some references for deails on how to carry out the transformation include: Bartoli et al. a) *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129. b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2757. c) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1991**, 657. d) Synthesis (1999), 1594. e) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "A General Method for the Preparation of 4- and 6-Azaindoles". *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67 (7)*, 2345-2347 WO 0262423 August 15, 2002 "Preparation and antiviral activity for HIV-1 of substituted azaindoleoxoacetylpiperazines" Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Yin, Zhiwei.

In the preferred procedure, a solution of vinyl Magnesium bromide in THF (typically 1.0M but from 0.25 to 3.0M) is added dropwise to a solution of the nitro pyridine in THF at -78° under an inert atmosphere of either nitrogen or Argon. After addition is completed, the reaction temperature is allowed to warm to -20° and then is stirred for approximately 12h before quenching with 20% aq ammonium chloride solution. The reaction is extracted with ethyl acetate and then worked up in a typical manner using a drying agent such as anhydrous magnesium sulfate or sodium sulfate.

Products are generally purified using chromatography over Silica gel. Best results are generally achieved using freshly prepared vinyl Magnesium bromide. In some cases, vinyl Magnesium chloride may be substituted for vinyl Magnesium bromide. In some cases modified procedures might occasionally provide enhanced yield. An inverse addition procedure can sometimes be employed (The nitro pyridine solution is added to the vinyl Grignard solution). Occasionally solvents such as dimethoxy ethane or dioxane may prove useful. A procedure in which the nitro compound in THF is added to a 1M solution of vinyl magnesium bromide in THF at -40°C may prove beneficial. Following completion of the reaction by TLC the reaction is quenched with sat ammonium chloride aqueous solution and purified by standard methods. A reference for this alternative procedure is contained in M.C. Pirrung, M. Wedel, and Y. Zhao et. al. Syn Lett 2002, 143-145.

Substituted azaindoles may be prepared by methods described in the literature or may be available from commercial sources. Thus there are many methods for synthesizing intermediates 2a-2d and the specific examples are too numerous to even list. Methodology for the preparation of many compounds of interest is described in references of Bisagni, Wang, Wallace, and Wang references 93-95 and 103 respectively. A review on the synthesis of 7-azaindoles has been published (Merour et. al. reference 102). Alternative syntheses of aza indoles and general methods for synthesizing intermediates 2 include, but are not limited to, those described in the following references (a-k below): a) Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N. *Khim.-Farm. Zh.* **1994**, *28(7)*, 30-51; b) Lablache-Combier, A. **Heteroaromatics.** Photoinduced Electron Transfer **1988**, Pt. C, 134-312; c) Saify, Zafar Said. *Pak. J. Pharmacol.* **1986**, *2(2)*, 43-6; d) Bisagni, E. *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* **1972**, *4*, 439-45; e) Yakhontov, L. N. *Usp. Khim.* **1968**, *37(7)*, 1258-87; f) Willette, R. E. *Advan. Heterocycl. Chem.* **1968**, *9*, 27-105; g) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *Tetrahedron* **1993**, *49(33)*, 7337-52; h) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29(2)*, 359-67; i) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64(26)*, 9430-9443; j) Spivey, A.C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39(48)*, 8919-8922; k) Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic press) **1991**, *Vol. 52*, pg 235-236 and references therein. Other references later in this application. Starting indole intermediates of formula 2e

(Scheme 1e) are known or are readily prepared according to literature procedures, such as those described in Gribble, G. (Refs. 24 and 99), Bartoli et al (Ref. 36), reference 37, or the book by Richard A. Sundberg in reference 40. Other methods for the preparation of indole intermediates include: the Leimgruber-Batcho Indole synthesis (reference 93); the Fisher Indole synthesis (references 94 and 95); the 2,3-rearrangement protocol developed by Gassman (reference 96); the annelation of pyrroles (reference 97); tin mediated cyclizations (reference 98); and the Larock palladium mediated cyclization of 2-alkynyl anilines. Many other methods of indole synthesis are known and a chemist with typical skill in the art can readily locate conditions for preparation of indoles which can be utilized to prepare compounds of Formula I.

Step B. Intermediate 3a-e can be prepared by reaction of intermediates 2, with an excess of ClCOCOOMe in the presence of $AlCl_3$ (aluminum chloride) (Sycheva et al, Ref. 26, Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some further descriptions of the exact procedures to carry out this reaction are contained in a) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Wong, Henry; Zhu, Juliang; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "An Effective Procedure for the Acylation of Azaindoles at C-3." *J. Org. Chem.* 2002, *67(17)*, 6226-6227; b) Tao Wang et. al. US Patent 6,476,034 B2 "Antiviral Azaindole derivatives" published Nov 5, 2002; c) W. Blair et al. PCT patent application WO 00/76521 A1 published Dec 21,2000; d) O. Wallace et. al. PCT application WO)2/04440A1 published January 17, 2002 Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindolines. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106). Typically an inert solvent such as CH_2Cl_2 is used but others such as THF, Et_2O, DCE, dioxane, benzene, or toluene may find applicability either alone or in mixtures. Other oxalate esters such as ethyl or benzyl mono esters of oxalic acid could also suffice for either method shown above. More lipophilic esters ease isolation during aqueous extractions. Phenolic or substituted phenolic (such as pentafluorophenol) esters enable direct coupling of the H-W-A in Step D without activation. Lewis acid catalysts, such as tin tetrachloride, titanium IV chloride, and aluminum chloride are employed in Step B

with aluminum chloride being most preferred. Alternatively, the azaindole is treated with a Grignard reagent such as MeMgI (methyl magnesium iodide), methyl magnesium bromide or ethyl magnesium bromide and a zinc halide, such as $ZnCl_2$ (zinc chloride) or zinc bromide, followed by the addition of an oxalyl chloride mono ester, such as ClCOCOOMe (methyl chlorooxoacetate) or another ester as above, to afford the aza-indole glyoxyl ester (Shadrina et al, Ref. 25). Oxalic acid esters such as methyl oxalate, ethyl oxalate or as above are used. Aprotic solvents such as CH_2Cl_2, Et_2O, benzene, toluene, DCE, or the like may be used alone or in combination for this sequence. In addition to the oxalyl chloride mono esters, oxalyl chloride itself may be reacted with the azaindole and then further reacted with an appropriate amine, such as H-W-A.

Step C. Hydrolysis of the methyl ester, (intermediates 3a-3e, Schemes 1a-1e) affords a potassium salt of intermediates 4, which is coupled with alkenyl piperidines H-W-A as shown in Step D of the Schemes 1a-1e. Some typical conditions employ methanolic or ethanolic sodium hydroxide followed by careful acidification with aqueous hydrochloric acid of varying molarity but 1M HCl is preferred. The acidification is not utilized in many cases as described above for the preferred conditions. Lithium hydroxide or potassium hydroxide could also be employed and varying amounts of water could be added to the alcohols. Propanols or butanols could also be used as solvents. Elevated temperatures up to the boiling points of the solvents may be utilized if ambient temperatures do not suffice. Alternatively, the hydrolysis may be carried out in a non polar solvent such as CH_2Cl_2 or THF in the presence of Triton B. Temperatures of -78 °C to the boiling point of the solvent may be employed but -10 °C is preferred. Other conditions for ester hydrolysis are listed in reference 41 and both this reference and many of the conditions for ester hydrolysis are well known to chemists of average skill in the art.

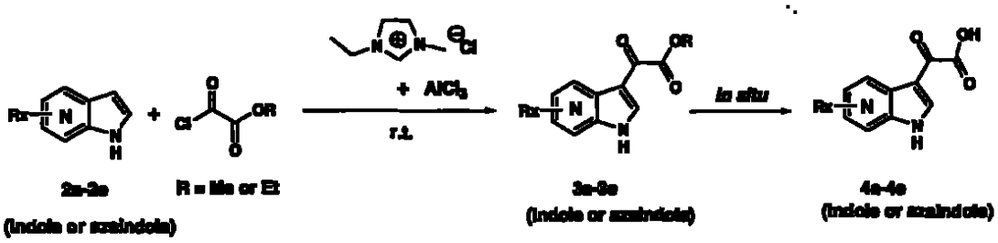
Alternative procedures for step B and C:

Imidazolium Chloroaluminate:

We found that ionic liquid 1-alkyl-3-alkylimidazolium chloroaluminate is generally useful in promoting the Friedel-Crafts type acylation of indoles and

azaindoles. The ionic liquid is generated by mixing 1-alkyl-3-alkylimidazolium chloride with aluminium chloride at room temperature with vigorous stirring. 1:2 or 1:3 molar ratio of 1-alkyl-3-alkylimidazolium chloride to aluminium chloride is preferred. One particular useful imidazolium chloroaluminate for the acylation of azaindole with methyl or ethyl chlorooxoacetate is the 1-ethyl-3-methylimidazolium chloroaluminate. The reaction is typically performed at ambient temperature and the azaindoleglyoxyl ester can be isolated. More conveniently, we found that the glyoxyl ester can be hydrolyzed *in situ* at ambient temperature on prolonged reaction time (typically overnight) to give the corresponding glyoxyl acid (intermediates 4a-4e) for amide formation (Scheme 2).

Scheme 2



A representative experimental procedure is as follows: 1-ethyl-3-methylimidazolium chloride (2 equiv.; purchased from TCI; weighted under a stream of nitrogen) was stirred in an oven-dried round bottom flask at r.t. under a nitrogen atmosphere, and added aluminium chloride (6 equiv.; anhydrous powder packaged under argon in ampules purchased from Aldrich preferred; weighted under a stream of nitrogen). The mixture was vigorously stirred to form a liquid, which was then added azaindole (1 equiv.) and stirred until a homogenous mixture resulted. The reaction mixture was added dropwise ethyl or methyl chlorooxoacetate (2 equiv.) and then stirred at r.t. for 16 h. After which time, the mixture was cooled in an ice-water bath and the reaction quenched by carefully adding excess water. The precipitates were filtered, washed with water and dried under high vacuum to give the azaindoleglyoxylic acid. For some examples, 3 equivalents of 1-ethyl-3-methylimidazolium chloride and chlorooxoacetate may be required. A more comprehensive reference with additional examples is contained in: Yeung, Kap-Sun;

Farkas, Michelle E.; Qiu, Zhilei; Yang, Zhong. **Friedel-Crafts acylation of indoles in acidic imidazolium chloroaluminate ionic liquid at room temperature.** Tetrahedron Letters (2002), 43(33), 5793-5795.

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

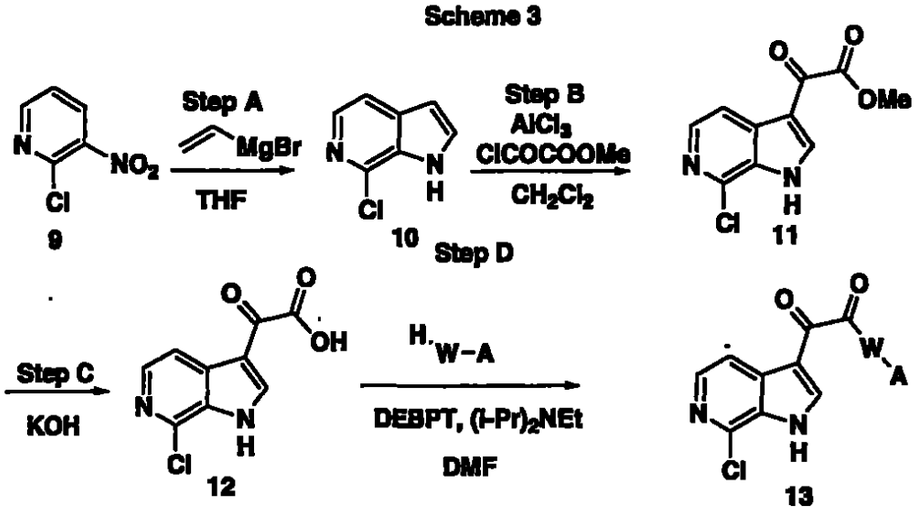
Step D. Was described above.

It should be noted that in many cases reactions are depicted for only one position of an intermediate, such as the R^5 position, for example. It is to be understood that such reactions could be used at other positions, such as R^2-R^4, of the various intermediates. Reaction conditions and methods given in the specific examples are broadly applicable to compounds with other substitution and other tranformations in this application. Schemes 1 and 2 describe general reaction schemes for taking appropriately substituted Q (indoles and azaindoles) and converting them to compounds of Formula I. While these schemes are very general, other permutations such as carrying a precursor or precursors to substituents R^2 through R^5 through the reaction scheme and then converting it to a compound of Formula I in the last step are also contemplated methods of this invention. Nonlimiting examples of such strategies follow in subsequent schemes.

The amide bond construction reactions depicted in step D of schemes 1a-1e could be carried out using the specialized conditions described herein or alternatively by applying the conditions or coupling reagents for amide bond construction described in Wallace, reference 95. Some specific nonlimiting examples are given in this application.

Additional procedures for synthesizing, modifying and attaching groups are contained in references 93-95 and 103 or are described below.

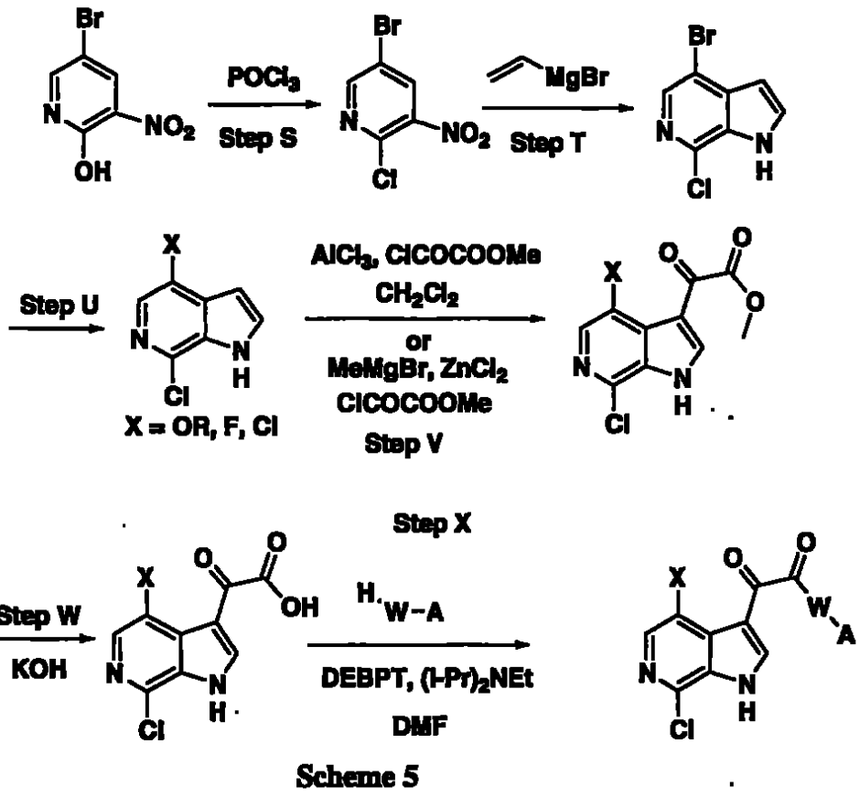
Scheme 3



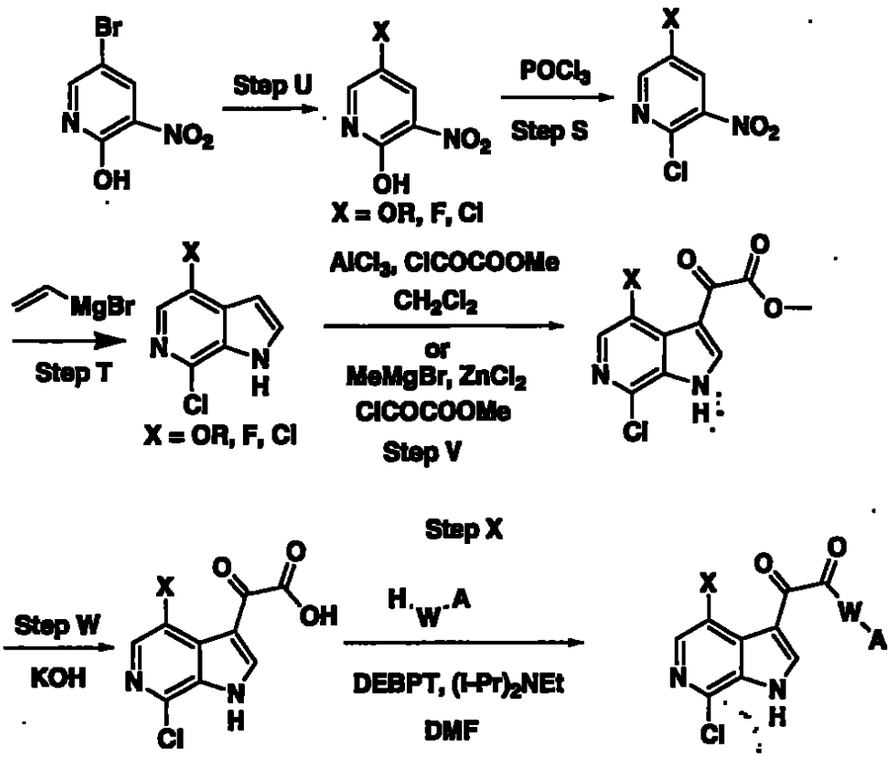
Schemes 3- provide more specific examples of the transformation previously described in Scheme A. Intermediates 9-13 are prepared by the methodologies as described for intermediates 1c-5c in Scheme 1c. Scheme 4 is another embodiment of the transformations described in Schemes 1a-1e and 3. Conversion of the phenol to the chloride (Step S, Scheme 4) may be accomplished according to the procedures described in Reimann, E.; Wichmann, P.; Hoefner, G.; Sci. Pharm. 1996, *64(3)*, 637-646; and Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Smith, T.P.; Steel, P.J.; *J. Heterocycl. Chem.* 1995, *32(3)*, 979-984. Step T of Scheme 4 can be carried out as described for Step A of Scheme 1. The bromo intermediate can then be converted into alkoxy, chloro, or fluoro intermediates as shown in Step U of Scheme 4. When step U is the conversion of the bromide into alkoxy derivatives, the conversion may be carried out by reacting the bromide with an excess of, for example, sodium methoxide or potassium methoxide in methanol with cuprous salts, such as copper I bromide, copper I iodide, and copper I cyanide. The reaction may be carried out at temperatures of between ambient and 175° C but most likely will be around 115°C or 100°C. The reaction may be run in a pressure vessel or sealed tube to prevent escape of volatiles such as methanol. Alternatively, the reaction can be run in a solvent such as toluene or xylene and the methanol allowed to partially escape the reaction vessel by heating and then achieving reflux by adding a condenser. The preferred conditions on a typically laboratory scale utilize 3eq of sodium methoxide in methanol, CuBr as the reaction catalyst (0.2 to 3 equivalents with the preferred being 1 eq or less) , and a reaction temperature of 115° C. The reaction is carried out in a sealed tube or sealed reaction

vessel. The copper catalyzed displacement reaction of aryl halides by methoxide is described in detail in H.L. Aalten et al. 1989, Tetrahedron 45(17) pp5565 to 5578 and these conditions described herein were also utilized in this application with azaindoles. The conversion of the bromide into alkoxy derivatives may also be carried out according to procedures described in. Palucki, M.; Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119(14)*, 3395-3396; Yamato, T.; Komine, M.; Nagano, Y.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1997**, *29(3)*, 300-303; Rychnovsky, S.D.; Hwang, K.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59(18)*, 5414-5418. Conversion of the bromide to the fluoro derivative (Step U, Scheme 4) may be accomplished according to Antipin, I.S.; Vigalok, A.I.; Konovalov, A.I.; *Zh. Org. Khim.* **1991**, *27(7)*, 1577-1577; and Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H.; *Synlett.* **1992**, *4*, 345-346. Conversion of the bromide to the chloro derivative (Step U, Scheme 5) may be accomplished according to procedures described in Gilbert, E.J.; Van Vranken, D.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118(23)*, 5500-5501; Mongin, F.; Mongin, O.; Trecourt, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37(37)*, 6695-6698; and O'Connor, K.J.; Burrows, C.J.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56(3)*, 1344-1346. Steps V, W, and X of Scheme 4 are carried out according to the procedures previously described for Steps B, C, and D of Scheme 1a-1e, respectively. The steps of Scheme 4 may be carried out in a different order as shown in Schemes 5 and Scheme 6.

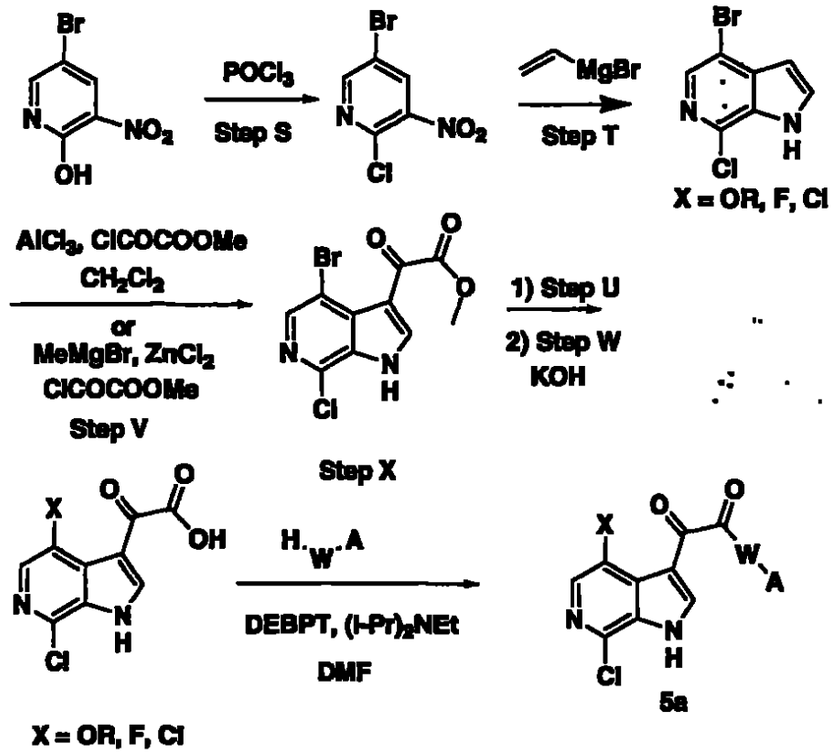
Scheme 4



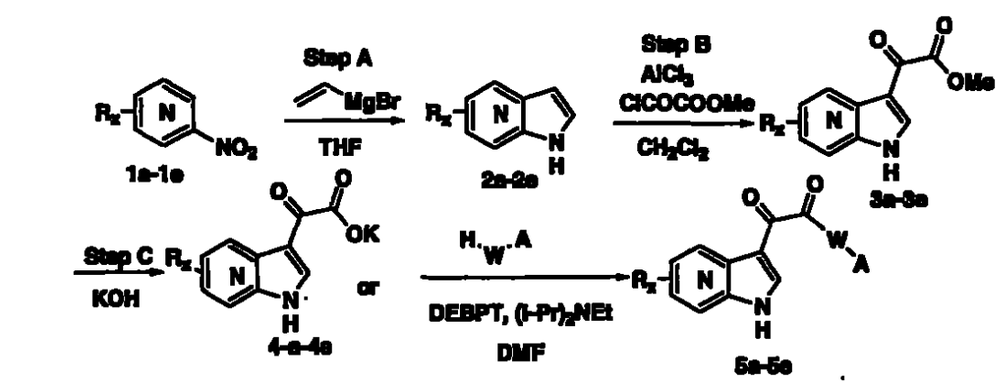
Scheme 5



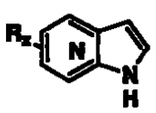
Scheme 6



Scheme 7



R_x = R_2-R_4 for azaindoles or R_2-R_5 for indoles



= Q (most generic definition unless specified except for caveats

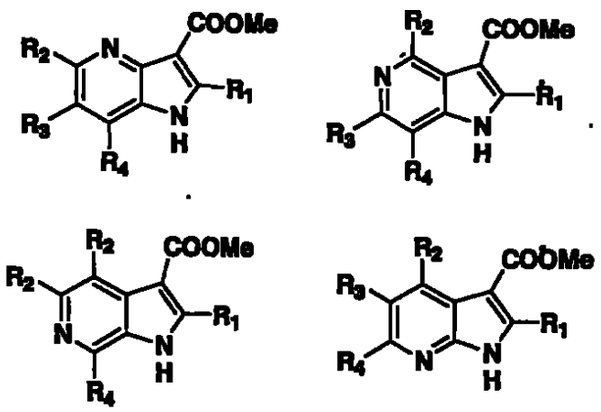
R_5 is nothing

R_2 is not depicted (in the interest of convenience) but is considered hydrogen. Other R2 groups would work similarly in these tranformations within reactivity limits of a chemist skilled in the art.

R_7 is Hydrogen

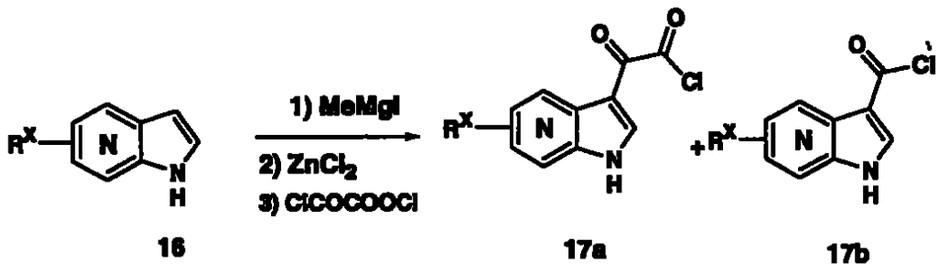
Scheme 7 depicts a shorthand method for representing the reactions in Scheme 1a-1e and generic Q. It is understood, for the purposes of Scheme 7 and further Schemes, that 1b is used to synthesize 2b-5b, 1c provides 2c-5c and 1d provides 2d-5d etc. The substituents R_x represent for azaindoles R_2-R_4 and for indoles R_2-R_5. In formulas in following schemes, one of the substituents may be depicted but it is understood that each formual can represent the appropriate generic azaindoles or indole in order to keep the application succinct.

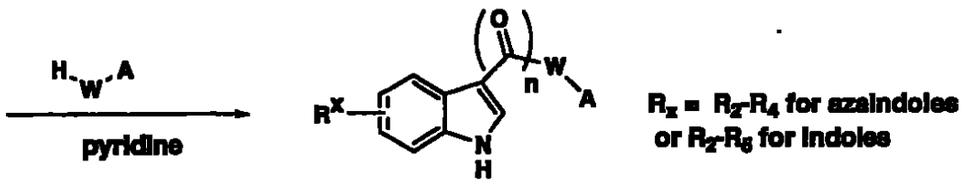
Scheme 8



An alternative method for carrying out the sequence outlined in steps B-D (shown in Scheme 9) involves treating an azaindole, such as 16, obtained by procedures described in the literature or from commercial sources, with MeMgI and $ZnCl_2$, followed by the addition of ClCOCOCl (oxalyl chloride) in either THF or Et_2O to afford a mixture of a glyoxyl chloride azaindole, 17a, and an acyl chloride azaindole, 17b. The resulting mixture of glyoxyl chloride azaindole and acyl chloride azaindole is then coupled with H-W-A under basic conditions to afford the products of step D as a mixture of compounds, 18a and 18b, where either one or two carbonyl groups link the azaindole and group W. Separation via chromatographic methods which are well known in the art provides the pure 18a and 18b. This sequence is summarized in Scheme 9, below.

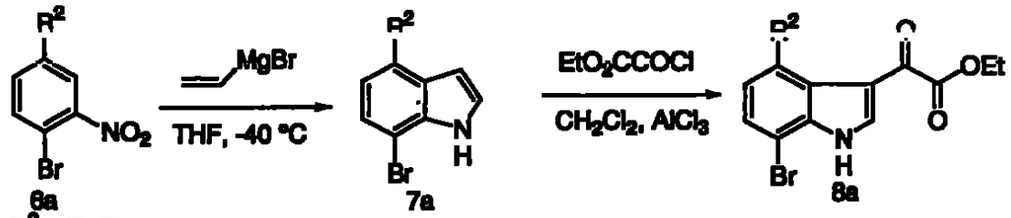
Scheme 9

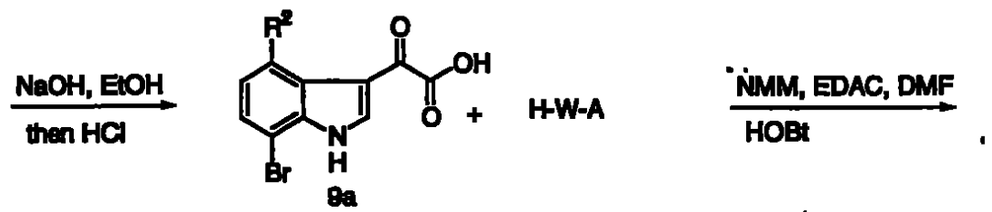


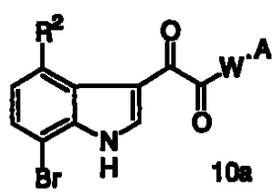


18a and 18b
n = 1 or 2

Scheme 10





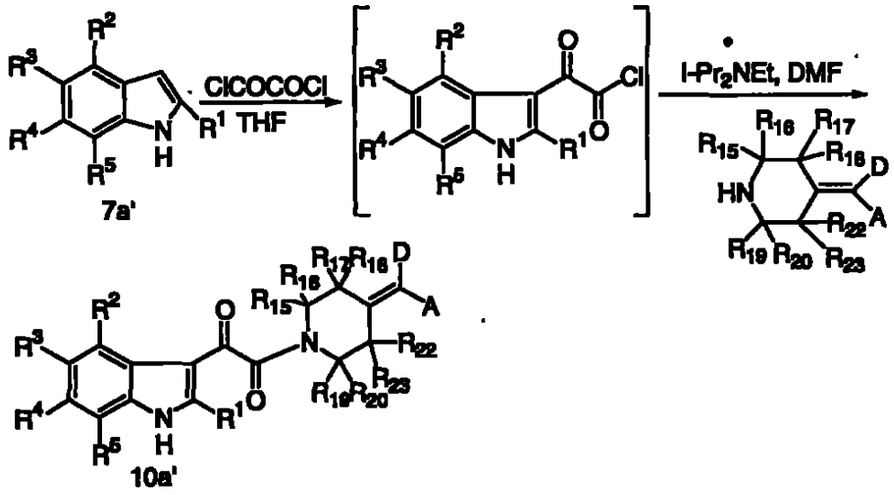


5

Scheme 10 shows the preparation of an indole intermediate 7a, acylation of 7a with ethyl oxalyl chloride to provide intermediate 8a, followed by ester hydrolysis to provide intermediate 9a, and amide formation to provide intermediate 10a.

Alternatively, the acylation of an indole intermediate, such as 7a', could be carried out directly with oxalyl chloride followed by base mediated coupling with H-W-A to provide an intermediate of Formula 10a' as shown in Scheme 5.

Scheme 5



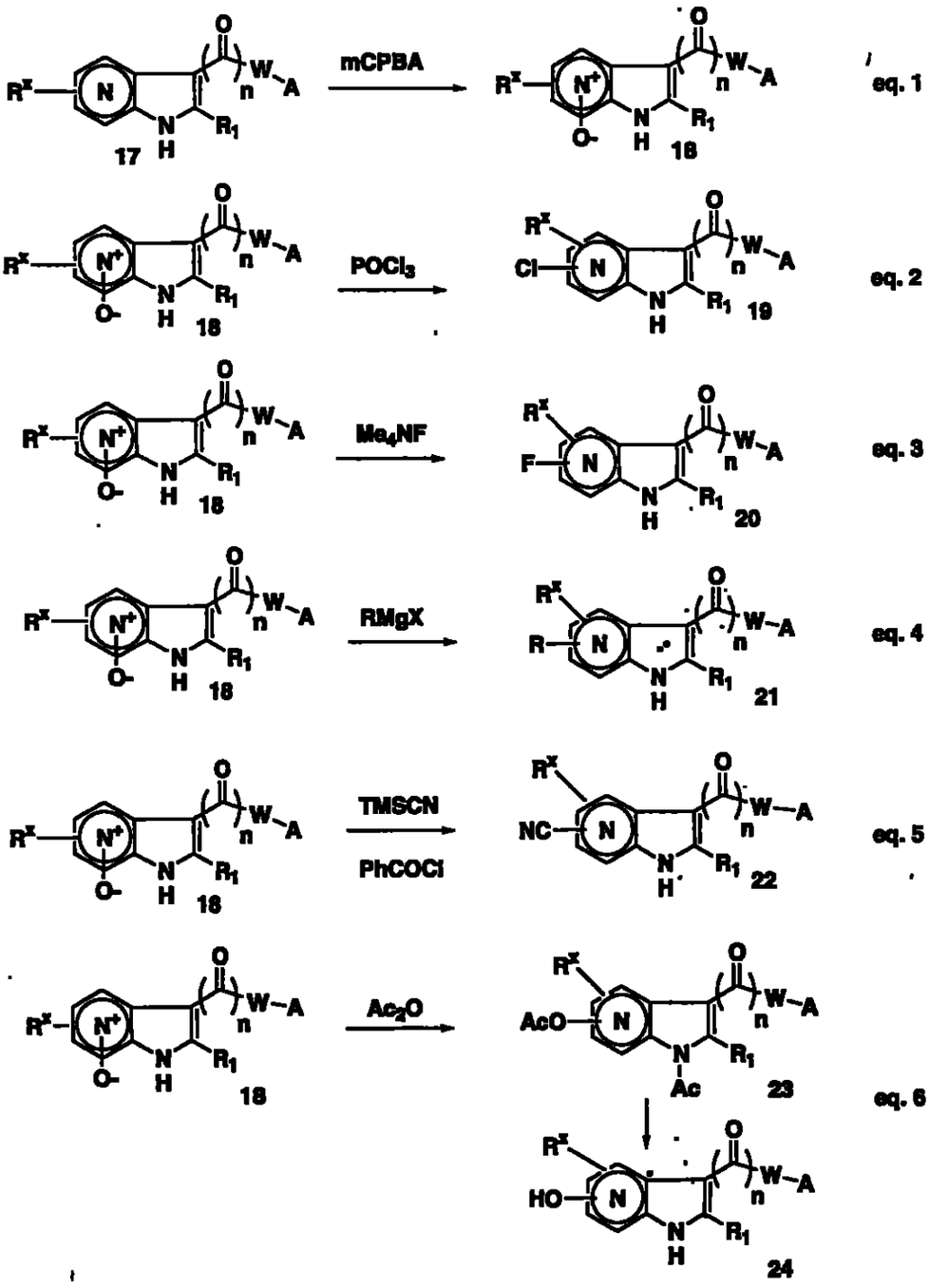
Other methods for introduction of an aldehyde group to form intermediates of formula 11 include transition metal catalyzed carbonylation reactions of suitable bromo, trifluoromethane sulfonates(yl), or stannanes(yl) indoles. Alternative the aldehydes can be introduced by reacting indolyl anions or indolyl Grignard reagents with formaldehyde and then oxidizing with MnO_2 or TPAP/NMO or other suitable oxidants to provide intermediate 11.

Some specific examples of general methods for preparing functionalized azaindoles or indoles or for interconverting functionality on aza indoles or indoles which will be useful for preparing the compounds of this invention are shown in the following sections for illustrative purposes. It should be understood that this invention covers substituted 4, 5, 6, and 7 azaindoles and also indoles that the methodology shown below may be applicable to all of the above series while other

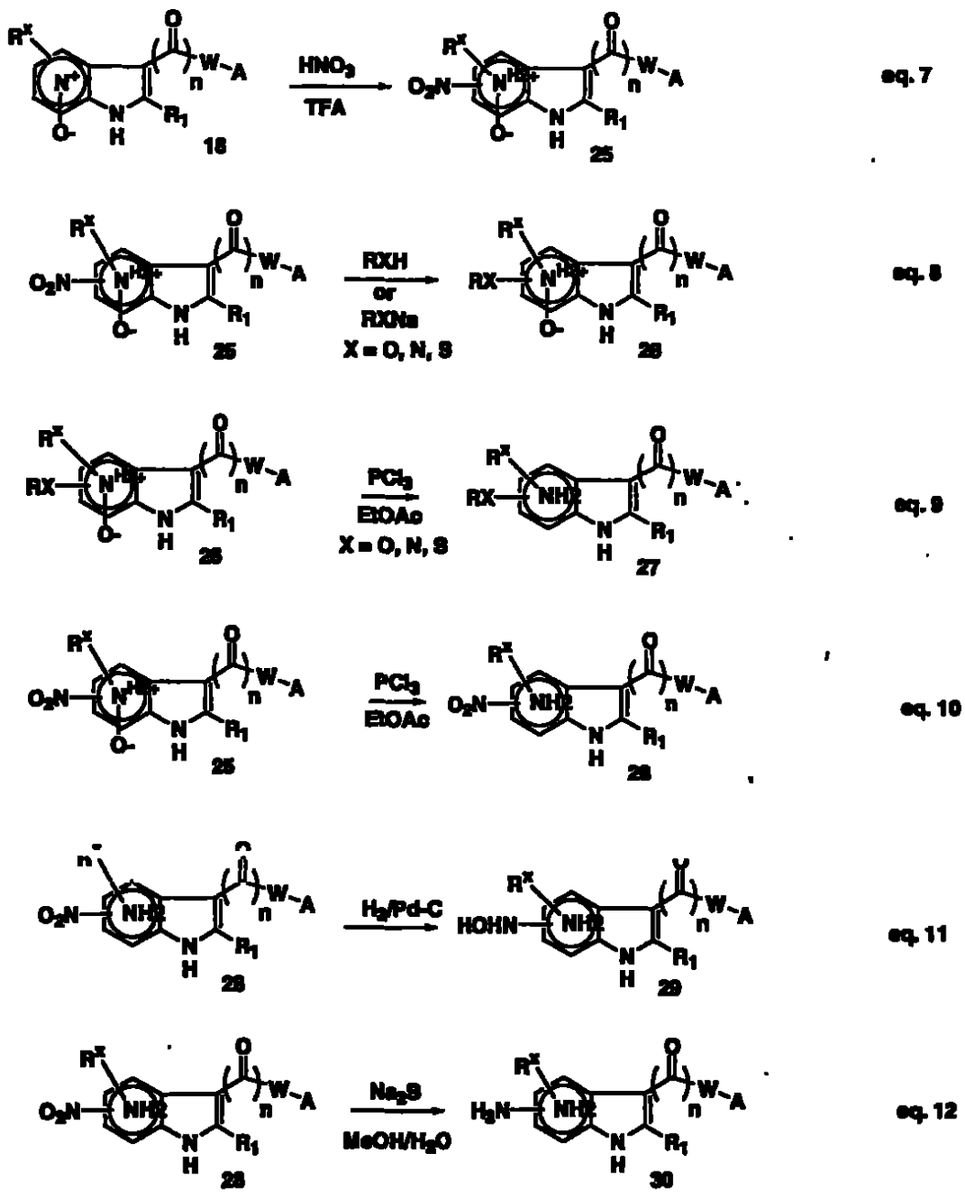
shown below will be specific to one or more. A typical practioner of the art can make this distinction when not specifically delineated. Many methods are intended to be applicable to all the series, particularly functional group installations or interconversions. For example, a general strategy for providing further functionality of this invention is to position or install a halide such as bromo, chloro, or iodo, aldehyde, cyano, or a carboxy group on the azaindole and then to convert that functionality to the desired compounds. In particular, conversion to substituted heteroaryl, aryl, and amide groups on the ring are of particular interest.

General routes for functionalizing azaindole rings are shown in Schemes 7A, 8 and 9. As depicted in Scheme 7A, the azaindole, 17, can be oxidized to the corresponding *N*-oxide derivative, 18, by using mCPBA (meta-Chloroperbenzoic Acid) in acetone or DMF (eq. 1, Harada et al, Ref. 29 and Antonini et al, Ref. 34). The *N*-oxide, 18, can be converted to a variety of substituted azaindole derivatives by using well documented reagents such as phosphorus oxychloride ($POCl_3$) (eq. 2, Schneller et al, Ref. 30), tetramethylammonium fluoride (Me_4NF) (eq. 3), Grignard reagents RMgX (R = alkyl or aryl, X = Cl, Br or I) (eq. 4, Shiotani et al, Ref. 31), trimethylsilyl cyanide (TMSCN) (eq. 5, Minakata et al, Ref. 32) or Ac_2O (eq. 6, Klemm et al, Ref. 33). Under such conditions, a chlorine (in 19), fluorine (in 20), nitrile (in 22), alkyl (in 21), aromatic (in 21) or hydroxyl group (in 24) can be introduced to the pyridine ring. Nitration of azaindole *N*-oxides results in introduction of a nitro group to azaindole ring, as shown in Scheme 8 (eq. 7, Antonini et al, Ref. 34). The nitro group can subsequently be displaced by a variety of nucleophilic agents, such as OR, NR^1R^2 or SR, in a well established chemical fashion (eq. 8, Regnouf De Vains et al, Ref. 35(a), Miura et al, Ref. 35(b), Profft et al, Ref. 35(c)). The resulting N-oxides, 26, are readily reduced to the corresponding azaindole, 27, using phosphorus trichloride (PCl_3) (eq. 9, Antonini et al, Ref .34 and Nesi et al, Ref. 36). Similarly, nitro-substituted *N*-oxide, 25, can be reduced to the azaindole, 28, using phosphorus trichloride (eq. 10). The nitro group of compound 28 can be reduced to either a hydroxylamine (NHOH), as in 29, (eq. 11, Walser et al, Ref. 37(a) and Barker et al, Ref. 37(b)) or an amino (NH_2) group, as in 30, (eq. 12, Nesi et al , Ref. 36 and Ayyangar et al, Ref. 38) by carefully selecting different reducing conditions.

Scheme 7A


mCPBA
eq. 1
POCl3
eq. 2
Me4NF
eq. 3
RMgX
eq. 4
TMSCN
PhCOCl
eq. 5
Ac2O
eq. 6

Scheme 8



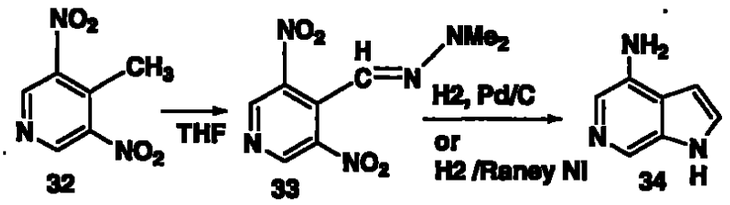
The alkylation of the nitrogen atom at position 1 of the azaindole derivatives can be achieved using NaH as the base, DMF as the solvent and an alkyl halide or sulfonate as alkylating agent, according to a procedure described in the literature (Mahadevan et al, Ref. 39) (Scheme 9).

Scheme 9



In the general routes for substituting the azaindole ring described above, each process can be applied repeatedly and combinations of these processes is permissible in order to provide azaindoles incorporating multiple substituents. The application of such processes provides additional compounds of Formula I.

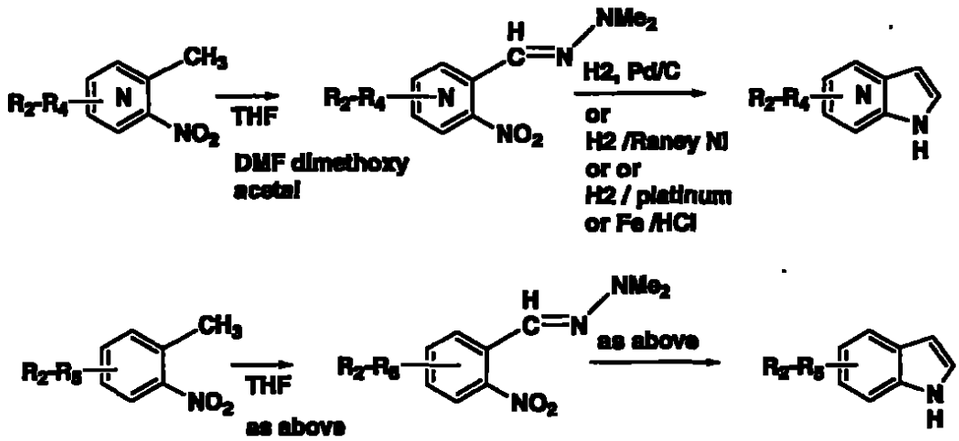
Scheme 10A



The synthesis of 4-aminoazaindoles, which are useful precursors for 4, 5, and/or 7-substituted azaindoles is shown in Scheme 10A above.

The synthesis of 3, 5-dinitro-4-methylpyridine, 32, is described in the following two references by Achremowicz et.al.: Achremowicz, Lucjan. *Pr. Nauk. Inst. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw.* **1982**, *23*, 3-128; Achremowicz, Lucjan. *Synthesis* **1975**, 10, 653-4. In the first step of Scheme 10A, the reaction with dimethylformamide dimethyl acetal in an inert solvent or neat under conditions for forming Batcho-Leimgruber precursors provides the cyclization precursor, 33, as shown. Although the step is anticipated to work as shown, the pyridine may be oxidized to the N-oxide prior to the reaction using a peracid such as MCPBA or a more potent oxidant like meta-trifluoromethyl or meta nitro peroxy benzoic acids. In the second step of Scheme 10A, reduction of the nitro group using for example hydrogenation over Pd/C catalyst in a solvent such as MeOH, EtOH, or EtOAc provides the cyclized product, 34. Alternatively the reduction may be carried out using tin dichloride and HCl, hydrogenation over Raney nickel or other catalysts, or by using other methods for

nitro reduction such as described elsewhere in this application. A general method for preparing indoles and azaindoles of the invention utilize the Leim-Gruber Batcho-reation sequence as shown in the scheme below:

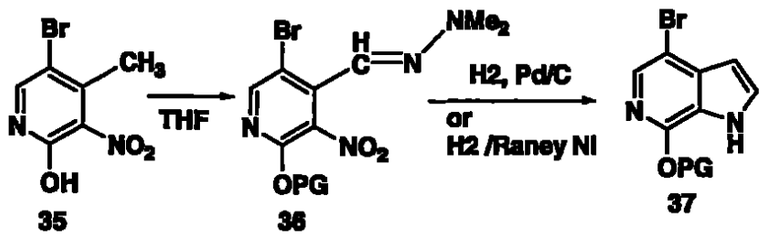


The amino indole, 34, can now be converted to compounds of Formula I via, for example, diazotization of the amino group, and then conversion of the diazonium salt to the fluoride, chloride or alkoxy group. See the discussion of such conversions in the descriptions for Schemes 17 and 18. The conversion of the amino moiety into desired functionality could then be followed by installation of the oxoacetopiperazine moiety by the standard methodology described above. 5 or 7-substitution of the azaindole can arise from N-oxide formation at position 6 and subsequent conversion to the chloro via conditions such as $POCl_3$ in chloroform, acetic anhydride followed by $POCl_3$ in DMF, or alternatively TsCl in DMF. Literature references for these and other conditions are provided in some of the later Schemes in this application. The synthesis of 4-bromo-7-hydroxy or protected hydroxy-4-azaindole is described below as this is a useful precursor for 4 and/or 7 substituted 6-aza indoles.

The synthesis of 5-bromo-2-hydroxy-4-methyl-3-nitro pyridine, 35, may be carried out as described in the following reference:Betageri, R.; Beaulieu, P.L.; Llinas-Brunet, M; Ferland, J.M.; Cardozo, M.; Moss, N.; Patel, U.; Proudfoot, J.R. PCT Int. Appl. WO 9931066, 1999. Intermediate 36 is prepared from 35 according to the method as described for Step 1 of Scheme 10A. PG is an optional hydroxy protecting group such as triallylsilyl, methyl, benzyl or the like. Intermediate 37 is

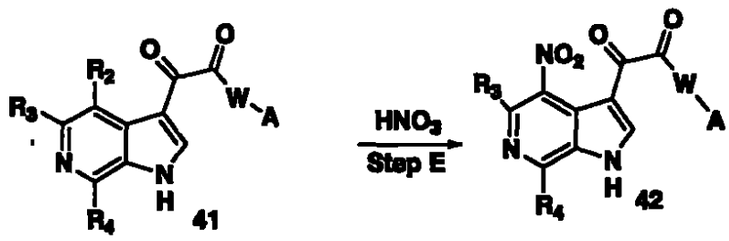
then prepared from 36 by the selective reduction of the nitro group in the presence of bromide and subsequent cyclization as described in the second step of Scheme 10A. $Fe(OH)_2$ in DMF with catalytic tetrabutylammonium bromide can also be utilized for the reduction of the nitro group. The bromide may then be converted to alkoy using the conditions employed in step U of scheme 4. The compounds are then converted to compounds of Formula I as above. The protecting group on the C-7 position may be removed with TMSI, hydrogenation orin the case of allyl standard palladium deprotection conditions in order to generate the free C-7 hydroxy compound which can also be depicted as its pyridone tautomer. As described earlier POBr3 or POCl3 can be used to convert the hydroxy intermediate to the C-7 bromo or chloro intermediate respectively.

Scheme 11

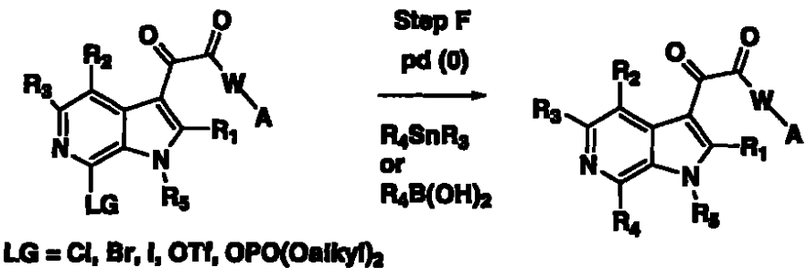


Step E Scheme 14 depicts the nitration of an azaindole, 41, (R_2 = H). Numerous conditions for nitration of the azaindole may be effective and have been described in the literature. N_2O_5 in nitromethane followed by aqueous sodium bisulfite according to the method of Bakke, J. M.; Ranes, E.; *Synthesis* **1997**, *3*, 281-283 could be utilized. Nitric acid in acetic may also be employed as described in Kimura, H.; Yotsuya, S.; Yuki, S.; Sugi, H.; Shigehara, I.; Haga, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43(10)*, 1696-1700. Sulfuric acid followed by nitric acid may be employed as in Ruefenacht, K.; Kristinsson, H.; Mattern, G.; *Helv Chim Acta* **1976**, *59*, 1593. Coombes, R. G.; Russell, L. W.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1751 describes the use of a Titatanium based reagent system for nitration. Other conditions for the nitration of the azaindole can be found in the following references: Lever, O.W.J.; Werblood, H. M.; Russell, R. K.; *Synth. Comm.* **1993**, *23(9)*, 1315-1320; Wozniak, M.; Van Der Plas, H. C.; *J. Heterocycl Chem.* **1978**, *15*, 731.

Scheme 14



Scheme 15



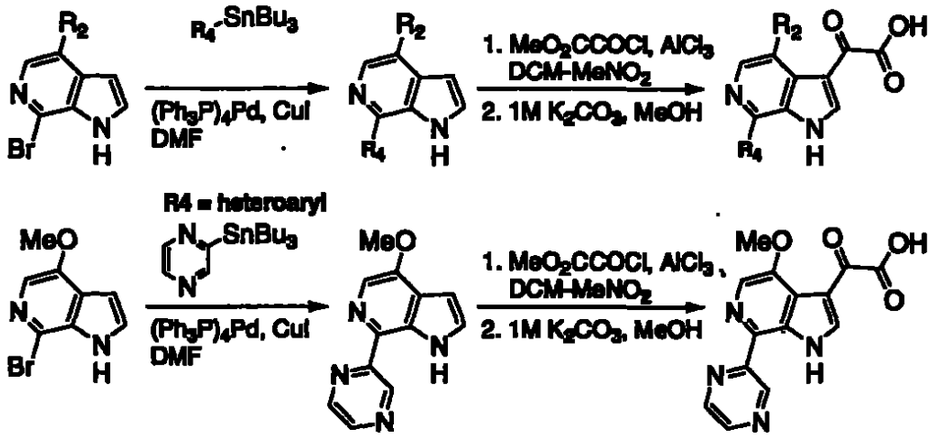
LG = Cl, Br, I, OTf, OPO(Oalkyl)$_2$

Step F

As shown above in Scheme 15, Step F, substituted azaindoles containing a chloride, bromide, iodide, triflate, or phosphonate undergo coupling reactions with a boronate (Suzuki type reactions) or a stannane (Stille type coupling) to provide substituted indoles or azaindoles. This type of coupling as mentioned previously can also be used to functionalize vinyl halides, triflates or phosphonates to add groups D or A or precursors. Stannanes and boronates are prepared via standard literature procedures or as described in the experimental section of this application. The substitutuated indoles, azaindoles, or alkenes may undergo metal mediated coupling to provide compounds of Formula I wherein R_4 is aryl, heteroaryl, or heteroalicyclic for example. The indoles or azaindole intermediates, (halogens, triflates, phosphonates) may undergo Stille-type coupling with heteroarylstannanes as shown in Scheme 15 or with the corresponding vinyl reagents as described in earlier Schemes. Conditions for this reaction are well known in the art and the following are three example references a) Farina, V.; Roth, G.P. Recent advances in the Stille reaction; *Adv. Met.-Org. Chem.* **1996**, *5*, 1-53. b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W.J. The Stille

reaction ; *Org. React.* (N. Y.) 1997, *50*, 1-652. and c) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, *25*, 508-524. Other references for general coupling conditions are also in the reference by Richard C. Larock Comprehensive Organic Transformations 2nd Ed. 1999, John Wiley and Sons New York. All of these references provide numerous conditions at the disposal of those skilled in the art in addition to the specific examples provided in Scheme 15 and in the specific embodiments. It can be well recognized that an indole stannane could also couple to a heterocyclic or aryl halide or triflate to construct compounds of Formula I. Suzuki coupling (Norio Miyaura and Akiro Suzuki *Chem Rev.* 1995, *95*, 2457.) between a triflate, bromo, or chloro azaindole intermediate and a suitable boronate could also be employed and some specific examples are contained in this application. Palladium catalyzed couplings of stannanes and boronates between halo azaindole or indole intermediates or vinyl halides or vinyl triflates or similar vinyl substrate are also feasible and have been utilized extensively for this invention. Preferred procedures for coupling of a chloro or bromo azaindole or vinyl halide and a stannane employ dioxane, stoichiometric or an excess of the tin reagent (up to 5 equivalents), 0.1 to 1 eq of tetrakis triphenyl phosphine Palladium (0) in dioxane heated for 5 to 15 h at 110 to 120°. Other solvents such as DMF, THF, toluene, or benzene could be employed. Another useful procedure for coupling a halo indole or azaindole with a suitable tributyl heteroaryl or other stannane employs usually a slight excess (1.1 eqs) but up to several equivalents of the stannane, 0.1 eqs CuI, 0.1 equivalents of tetrakis triphenyl phosphine palladium (O) all of which is usually dissolved in dry DMF (approximately 5 mmol of halide per 25mL of DMF but this concentration can be reduced for sluggish reactions or increased if solubility is an issue). The reaction is usually heated at an elevated temperature of about 90°C and the reaction is usually run in a sealed reaction vessel or sealed tube. When the reaction is completed it is usually allowed to cool, filtered through methanesulfonic acid SCX cartridges with MeOH to remove triphenyl phosphine oxide, and then purified by standard crystallization or chromatographic methods. Examples of the utility of these conditions are shown in Scheme Z below.

SCHEME Z



Alternatively, the Stille type coupling between a stannane (~1.1 eqs) and a vinyl, heteroaryl, or aryl halide may proceed better using (0.05 to 0.1 eq) bvPd2(dba)3 as catalyst and tri-2-furylphosphine (~0.25eq) as the added ligand. The reaction is usually heated in THF or dioxane at a temperature between 70 and 90 °C. Preferred procedures for Suzuki coupling of a chloro azaindole and a boronate employ 1:1 DMF water as solvent, 2 equivalents of potassium carbonate as base stoichiometric or an excess of the boron reagent (up to 5 equivalents), 0.1 to 1 eq of Palladium (0) tetrakis triphenyl phosphine heated for 5 to 15 h at 110 to 120°. Less water is occasionally employed. Another useful condition for coupling a heteroaryl or aryl boronic acid to a stoichiometric amount of vinyl halide or triflate utilizes DME as solvent (~.33mmol halide per 3mL DME), ~4eq of 2M sodium carbonate, and 0.05 eq Pd2dba3 heated in a sealed tube or sealed vessel at 90°C for ~16h. Reaction times vary with substrate. Another useful method for coupling involves use of coupling an aryl, heteroaryl, or vinyl zinc bromide or chloride coupled with a vinyl, aryl, or heteroaryl halide using tetrakis triphenyl phosphine palladium (O) heated in THF. Detailed example procedures for preparing the zinc reagents from halides via lithium bromide exhange and then transmetalation and reaction conditions are contained in the experimental section. If standard conditions fail new specialized catalysts and conditions can be employed. Discussions on details, conditions, and alternatives for carrying out the metal mediated couplings described above can also be found in the book "Organometallics in Organic Synthesis; A Manual; 2002, 2nd

Ed. M. Schlosser editor, John Wiley and Sons, West Sussex, England, ISBN 0 471 98416 7.

Some references (and the references therein) describing catalysts which are useful for coupling with aryl and heteroaryl chlorides are:

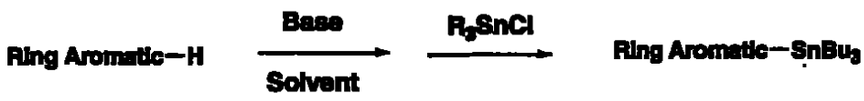
Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122(17)*, 4020-4028; Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40(3)*, 439-442; Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59(17)*, 5034-7; Buchwald, S.; Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Palucki, M.; Kamikawa, K.;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

Alternatively, the boronate or stannane may be formed on the azaindole via methods known in the art and the coupling performed in the reverse manner with aryl or heteroaryl based halogens or triflates.

Known boronate or stannane agents could be either purchased from commercial resources or prepared following disclosed documents. Additional examples for the preparation of tin reagents or boronate reagents are contained in the experimental section, and references 93-95 and 106.

Novel stannane agents could be prepared from one of the following routes.

Scheme Tin-01

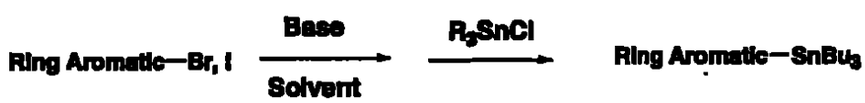


Base = LDA, TMP-Li, n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Solvent = THF, ether, DME

R = Me, Bu

Scheme Tin-02

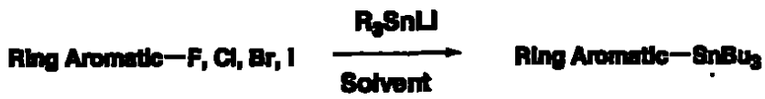


Base = n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Solvent = THF, ether, DME

n = Me, Bu

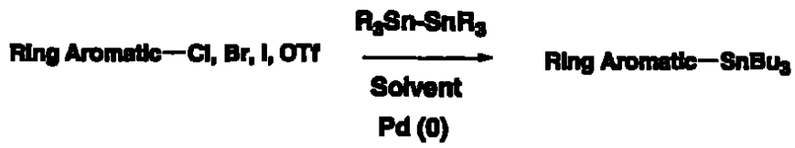
Scheme Tin-03



Solvent = THF, ether, DME

R = Me, Bu

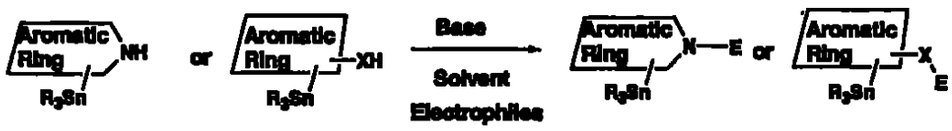
Scheme Tin-04



Solvent = Dioxane, Toluene.

R = Me, Bu

Scheme Tin-05



E = Electrophile = R'-halide, R'COCl, R'OCOCl, R'R"NCOCl, RSO_2Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR"

Solvent = CH_2Cl_2, THF, Ether, DMF

R = Me, Bu

Base = NaH, BuLi, LDA, K_2CO_3, Et_3N, DBU, DMAP, NaHMDS

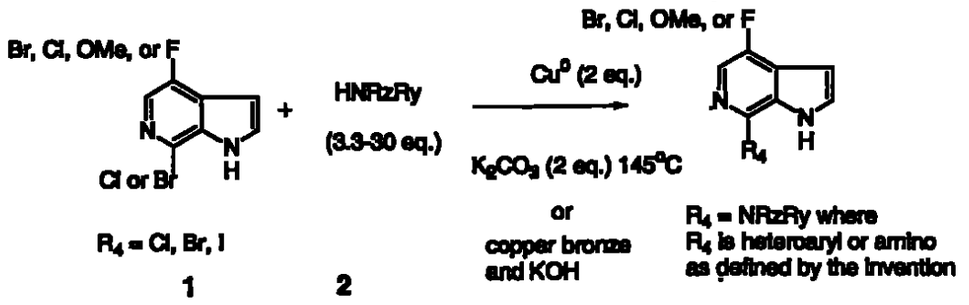
Boronate reagents are prepared as described in reference 71. Reaction of lithium or Grignard reagents with trialkyl borates generates boronates. Alternatively, Palladium catalyzed couplings of alkoxy diboron or alkyl diboron reagents with aryl or heteroaryl halides can provide boron reagents for use in Suzuki type couplings. Some example conditions for coupling a halide with (MeO)BB(OMe)2 utilize PdCl2 (dppf), KOAc, DMSO, at 80°C until reaction is complete when followed by TLC or HPLC analysis.

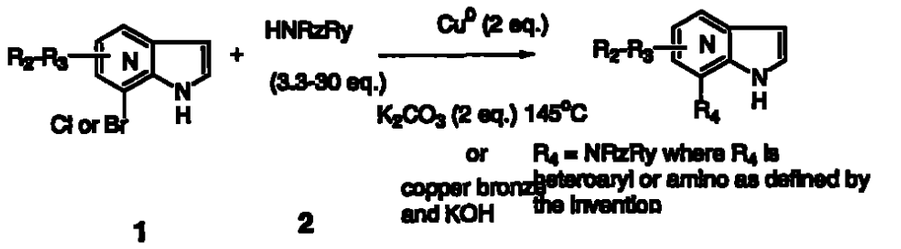
Related examples are provided in the following experimental section.

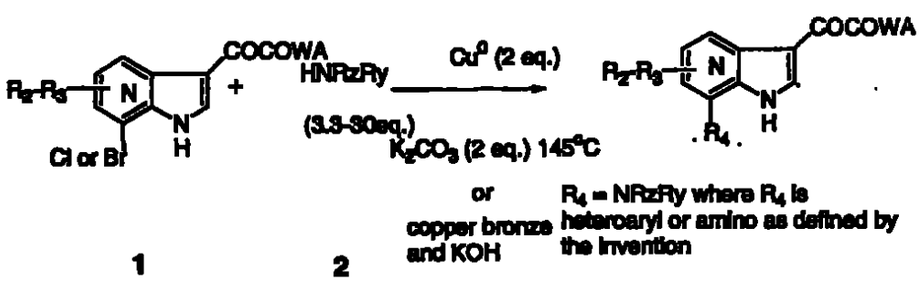
Methods for direct addition of aryl or heteroaryl organometallic reagents to alpha chloro nitrogen containing heterocyles or the N-oxides of nitrogen containing heterocycles are known and applicable to the azaindoles. Some examples are

Shiotani et. Al. *J. Heterocyclic Chem.* 1997, *34(3)*, 901-907; Fournigue et.al. *J.Org. Chem.* 1991, *56(16)*, 4858-4864.

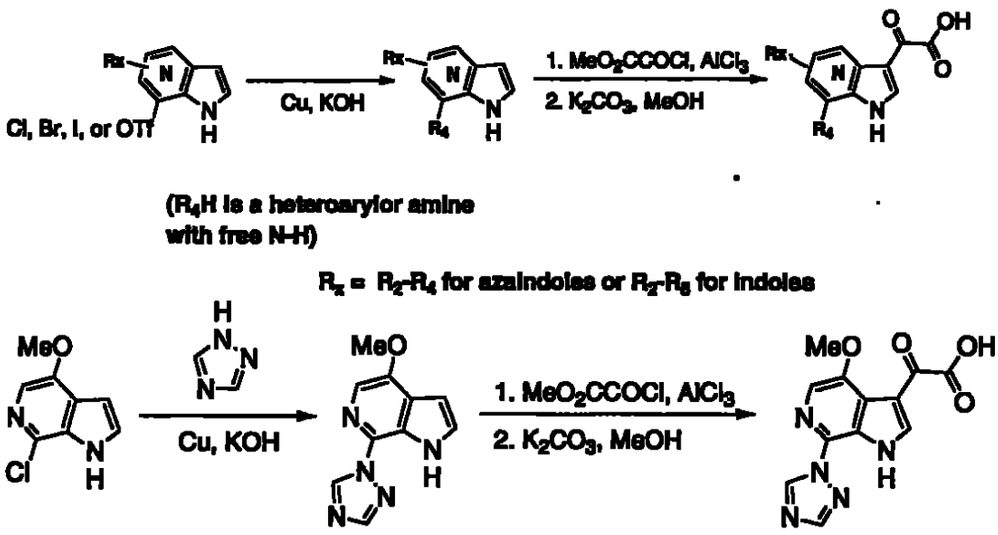
SCHEME 12







SCHEME 13

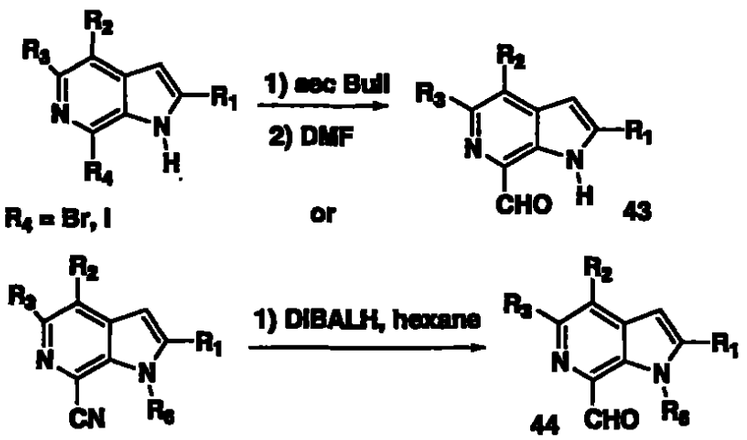


As shown in Schemes 12 and 13, a mixture of halo-indole or halo-azaindole intermediate, 1-2 equivalents of copper powder, with 1 equivalent preferred for the 4-F,6-azaindole series and 2 equivalents for the 4-methoxy,6-azaindole series; 1-2 equivalents of potassium carbonate, with 1 equivalent preferred for the 4-F,6-azaindole series and 2 equivalents for the 4-methoxy,6-azaindole series; and a 2-30 equivalents of the corresponding heterocyclic reagent, with 10 equivalents preferred; was heated at 135-160°C for 4 to 9 hours, with 5 hours at 160°C preferred for the 4-F,6-azaindole series and 7 hours at 135°C preferred for the 4-methoxy,6-azaindole series. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through filter paper. The filtrate was diluted with methanol and purified either by preparative HPLC or silica gel. In many cases no chromatography is necessary, the product can be obtained by crystallization with methanol.

Alternatively, the installation of amines or N linked heteroaryls may be carried out by heating 1 to 40 equivalents of the appropriate amine and an equivalent of the appropriate aza indole chloride, bromide or iodide with copper bronze (from 0.1 to 10equivalents (preferably about 2 equivalents) and from 1 to 10 equivalents of finely pulverized potassium hydroxide (preferably about 2 equivalents). Temepratures of 120° to 200° may be employed with 140-160° generally preferred. For volatile starting materials a sealed reactor may be employed. The reaction is

most commonly used when the halogen being displaced is at the 7-position of a 6-aza or 4-azaindole but the method can work in the 5-azaseries or when the halogen is at a different position (4-7 position possible) As shown above the reaction can be employed on azaindoles unsubstituted at position 3 or intermediates which contain the dicarbonyl or the intact dicarbonyl piperidine alkene.

Scheme 16

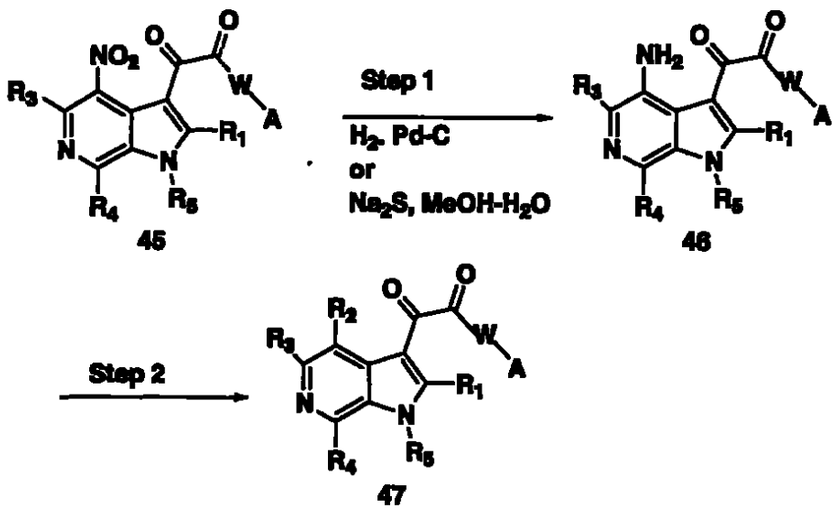


The preparation of a key aldehyde intermediate, 43, using a procedure adapted from the method of Gilmore et. Al. *Synlett* 1992, 79-80. Is shown in Scheme 16 above. The aldehyde substitnent is shown only at the R_4 position for the sake of clarity, and should not be considered as a limitation of the methodology. The bromide or iodide intermediate is converted into an aldehyde intermediate, 43, by metal-halogen exchange and subsequent reaction with dimethylformamide in an appropriate aprotic solvent. Typical bases used include, but are not limited to, alkyl lithium bases such as n-butyl lithium, sec butyl lithium or tert butyl lithium or a metal such as lithium metal. A preferred aprotic solvent is THF. Typically the transmetallation is initiated at –78 °C. The reaction may be allowed to warm to allow the transmetalation to go to completion depending on the reactivity of the bromide intermediate. The reaction is then recooled to –78 °C and allowed to react with dimethylformamide. (allowing the reaction to warm may be required to enable complete reaction) to provide an aldehyde which is elaborated to compounds of Formula I. Other methods for introduction of an aldehyde group to form intermediates of formula 43 include transition metal catalyzed carbonylation reactions

of suitable bromo, trifluoromethane sulfonyl, or stannyl azaindoles. Alternative the aldehydes can be introduced by reacting indolyl anions or indolyl Grignard reagents with formaldehyde and then oxidizing with MnO_2 or TPAP/NMO or other suitable oxidants to provide intermediate 43.

The methodology described in T. Fukuda et.al. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9151 and M. Iwao et. Al. *Heterocycles* **1992**, *34(5)*, 1031 provide methods for preparing indoles with substituents at the 7-position. The Fukuda references provide methods for functionalizing the C-7 position of indoles by either protecting the indole nitrogen with 2,2-diethyl propanoyl group and then deprotonating the 7-position with sec/Buli in TMEDA to give an anion. This anion may be quenched with DMF, formaldehyde, or carbon dioxide to give the aldehyde, benzyl alcohol, or carboxylic acid respectively and the protecting group removed with aqueous t butoxide. Similar tranformations can be achieved by converting indoles to indoline, lithiation at C-7 and then reoxidation to the indole such as described in the Iwao reference above. The oxidation level of any of these products may be adjusted by methods well known in the art as the interconversion of alcohol, aldehyde, and acid groups has been well studied. It is also well understood that a cyano group can be readily converted to an aldehyde. A reducing agent such as DIBALH in hexane such as used in Weyerstahl, P.; Schlicht, V.; *Liebigs Ann/Recl.* **1997**, *1*, 175-177 or alternatively catecholalane in THF such as used in Cha, J. S.; Chang, S. W.; Kwon, O. O.; Kim, J. M.; *Synlett.* **1996**, *2*, 165-166 will readily achieve this conversion to provide intermediates such as 44 (Scheme 16). Methods for synthesizing the nitriles are shown later in this application. It is also well understood that a protected alcohol, aldehyde, or acid group could be present in the starting azaindole and carried through the synthetic steps to a compound of Formula I in a protected form until they can be converted into the desired substituent at R_1 through R_4. For example, a benzyl alcohol can be protected as a benzyl ether or silyl ether or other alcohol protecting group; an aldehyde may be carried as an acetal, and an acid may be protected as an ester or ortho ester until deprotection is desired and carried out by literature methods.

Scheme 17



Step G Step 1 of Scheme 17 shows the reduction of a nitro group on 45 to the amino group of 46. Although shown on position 4 of the azaindole, the chemistry is applicable to other nitro isomers. The procedure described in Ciurla, H.; Puszko, A.; *Khim Geterotsikl Soedin* **1996**, *10*, 1366-1371 uses hydrazine Raney-Nickel for the reduction of the nitro group to the amine. Robinson, R. P.; DonahueO, K. M.; Sun, P. S.; Wagy, S. D., *J. Heterocycl. Chem.* 1996, 33(4), 287-293 describes the use of hydrogenation and Raney Nickel for the reduction of the nitro group to the amine. Similar conditions are described by Nicolai, R.; Claude, S.; Teulon, J. M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31(1)*, 73-75 for the same transformation. The following two references describe some trimethylsilyl sulfur or chloride based reagents which may be used for the reduction of a nitro group to an amine. Hwa, J.R.; Wong, F.R.; Shiao, M.J.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57(19)*, 5254-5255; Shiao, M.J.; Lai, L.L.; Ku, W.S.; Lin, P.Y.; Hwu, J.R.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58(17)*, 4742-4744.

Step 2 of Scheme 17 describes general methods for conversion of amino groups on azaindoles or indoles into other functionality. Scheme 18 also depicts transformations of an amino azaindole into various intermediates and compounds of Formula I.

The amino group at any position of the azaindole, such as 46 (Scheme 17), may be converted to a hydroxy group using sodium nitrite, sulfuric acid, and water

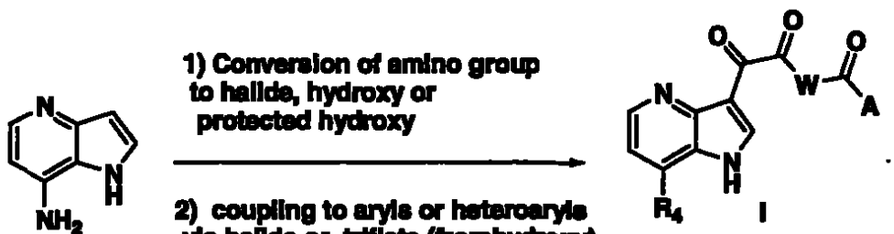
via the method of Klemm, L. H.; Zell, R.; *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 773. Bradsher, C. K.; Brown, F. C.; Porter, H. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2357 describes how the hydroxy group may be alkylated under standard or Mitsonobu conditions to form ethers. The amino group may be converted directly into a methoxy group by diazotization (sodium nitrite and acid)and trapping with methanol.

The amino group of an azaindole, such as 46, can be converted to fluoro via the method of Sanchez using HPF_6, $NaNO_2$, and water by the method described in Sanchez, J. P.; Gogliotti, R. D.; *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30(4)*, 855-859. Other methods useful for the conversion of the amino group to fluoro are described in Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34(18)*, 2937-2940 and Sanchez, J. P.; Rogowski, J.W.; *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 215.

The amino group of the azaindole, 46, can also be converted to a chloride via diazotization and chloride displacement as described in Ciurla, H.; Puszko, A.; *Khim Geterotsikl Soedin* **1996**, *10*, 1366-1371 or the methods in Raveglia, L.F.; Giardina, G.A..; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34(2)*, 557-559 or the methods in Matsumoto, J. I.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Mishimura, Y.; Egawa, H.; Mishimura, H.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27(3)*, 292; or as in Lee, T.C.; Salemnick, G.; *J. Org. Chem.* **1975**, *24*, 3608.

The amino group of the azaindole, 46, can also be converted to a bromide via diazotization and displacement by bromide as described in Raveglia, L.F.; Giardina, G.A..; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34(2)*, 557-559; Talik, T.; Talik, Z.; Ban-Oganowska, H.; *Synthesis* **1974**, 293; and Abramovitch, R.A.; Saha, M.; *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 1765.

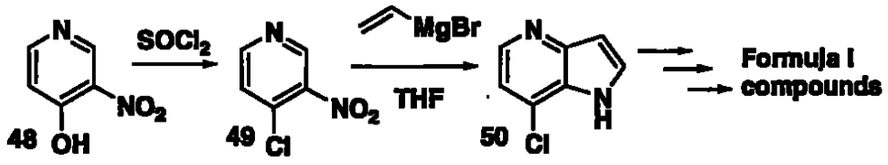
Scheme 18



The preparation of 4-amino 4-azaindole and 7-methyl-4-azaindole is described by Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *J. Heterocycl. Chem.* 1992, *29(2)*, 359-67. The amino group of the 4-amino 4-azaindole can be converted to halogens, hydroxy, protected hydroxy, triflate, as described above in Schemes 17-18 for the 4-amino compounds or by other methods known in the art. Protection of the indole nitrogen of the 7-methyl-4-azaindole via acetylation or other strategy followed by oxidation of the 7-methyl group with potassium permanganate or chromic acid provides the 7-acid /4-N-oxide. Reduction of the N-oxide, as described below, provides an intermediate from which to install various substituents at position R_4. Alternatively the parent 4-azaindole which was prepared as described in Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *J. Heterocycl. Chem.* 1992, *29(2)*, 359-67 could be derivatized at nitrogen to provide the 1-(2,2-diethylbutanoyl)azaindole which could then be lithiated using TMEDA /sec BuLi as described in T. Fukuda et. Al. *Tetrahedron* 1999, *55*, 9151-9162; followed by conversion of the lithio species to the 7-carboxylic acid or 7-halogen as described. Hydrolysis of the N-amide using aqueous tert-butoxide in THF regenerates the free NH indole which can now be converted to compounds of Formula I. The chemistry used to functionalize position 7 can also be applied to the 5 and 6 indole series.

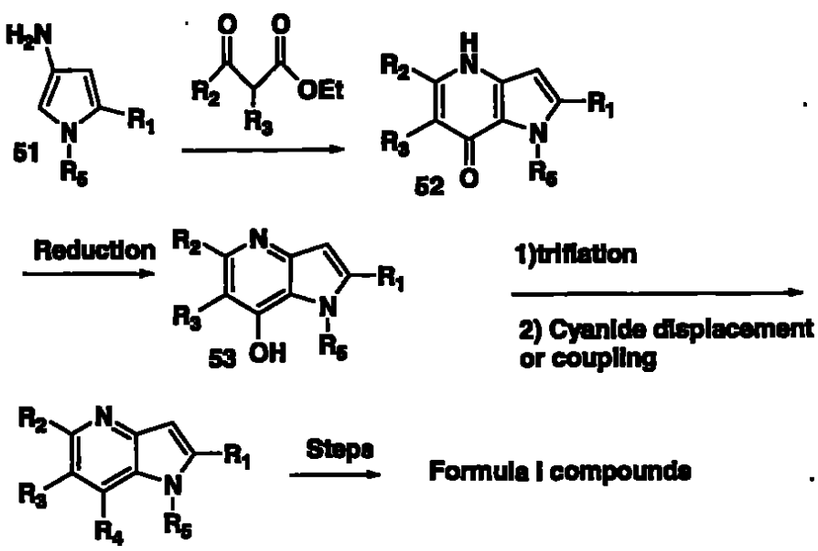
Scheme 19 shows the preparation of a 7-chloro-4-azaindole, 50, which can be converted to compounds of Formula I by the chemistry previously described, especially the palladium catalyzed tin and boron based coupling methodology described above. The chloro nitro indole, 49, is commercially available or can be prepared from 48 according to the method of Delarge, J.; Lapiere, C. L. *Pharm. Acta Helv.* **1975**, *50(6)*, 188-91.

Scheme 19



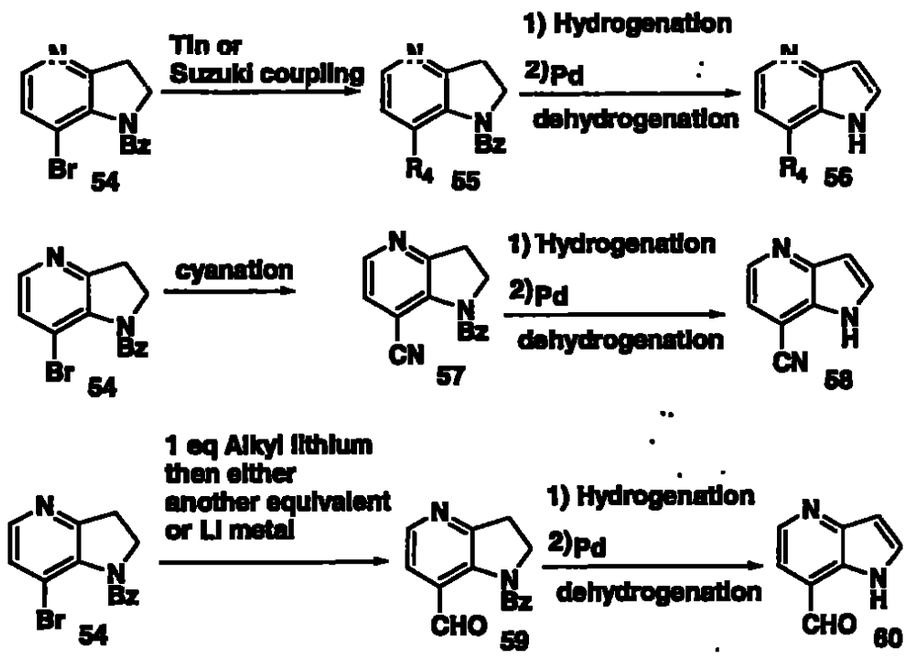
Scheme 20, below, shows another synthetic route to substituted 4-aza indoles. The 3-aminopyrrole, 51, was reacted to provide the pyrrolopyridinone, 52, which was then reduced to give the hydroxy azaindole, 53. The pyrrolo[2,3-b]pyridines described were prepared according to the method of Britten, A.Z.; Griffiths, G.W.G. *Chem. Ind.* (London) **1973**, 6, 278. The hydroxy azaindole, 53, can then be converted to the triflate then further reacted to provide compounds of Formula I.

Scheme 20



The following references describe the synthesis of 7-halo or 7 carboxylic acid, or 7-amido derivatives of 5-azaindoline which can be used to construct compounds of Formula I. Bychikhina, N. N.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L.N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1983**, *1*, 58-62; Bychikhina, N. N.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1982**, *3*, 356-60; Azimov, V. A.; Bychikhina, N. N.; Yakhontov, L. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1981**, 12, 1648-53; Spivey, A.C.; Fekner, T.; Spey, S.E.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64(26)*, 9430-9443; Spivey, A.C.; Fekner, T.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39(48)*, 8919-8922. The methods described in Spivey et al. (preceding two references) for the preparation of 1-methyl-7-bromo-4-azaindoline can be used to prepare the 1-benzyl-7-bromo-4-azaindoline, 54, shown below in Scheme 21. This can be utilized in Stille or Suzuki couplings to provide 55, which is deprotected and dehydrogenated to provide 56. Other useful azaindole intermediates, such as the cyano derivatives, 57 and 58, and the aldehyde derivatives, 59 and 60, can then be further elaborated to compounds of Formula I.

Scheme 21

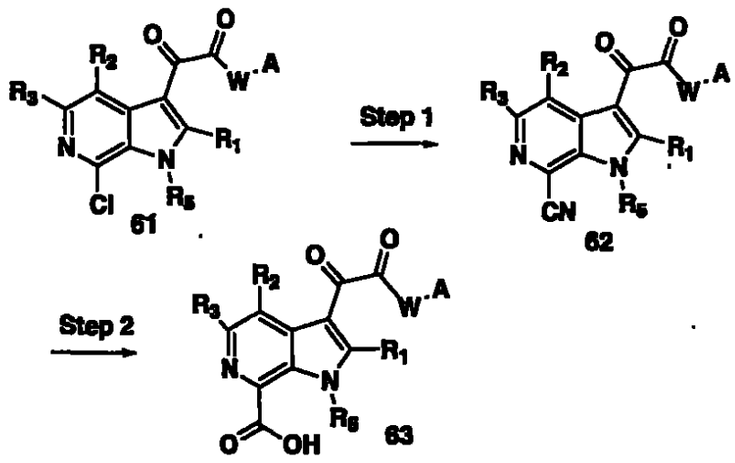


Alternatively the 7-functionalized 5-azaindole derivatives may be obtained by functionalization using the methodologies of T. Fukuda et.al. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9151 and M. Iwao et. Al. *Heterocycles* **1992**, *34(5)*, 1031described above for the 4 or

6 azaindoles. The 4 or 6 positions of the 5 aza indoles can be functionalized by using the azaindole N-oxide.

The conversion of indoles to indolines is well known in the art and can be carried out as shown or by the methods described in Somei, M.; Saida, Y.; Funamoto, T.; Ohta, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35(8)*, 3146-54; M. Iwao et. Al. *Heterocycles* **1992**, *34(5)*, 1031; andAkagi, M.; Ozaki, K. *Heterocycles* **1987**, *26(1)*, 61-4.

Scheme 22



The preparation of azaindole oxoacetyl or oxo piperidines with carboxylic acids can be carried out from nitrile, aldehyde, or anion precursors via hydrolysis, oxidation, or trapping with CO_2 respectively. As shown in the Scheme 22, Step 1, or the scheme below step a12 one method for forming the nitrile intermediate, 62, is by cyanide displacement of a halide in the aza-indole ring. The cyanide reagent used can be sodium cyanide, or more preferably copper or zinc cyanide. The reactions may be carried out in numerous solvents which are well known in the art. For example DMF is used in the case of copper cyanide. Additional procedures useful for carrying out step 1 of Scheme 24 are Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32(5)*, 1517-1519 which describes methods for copper cyanide; Yutilov, Y.M.; Svertilova, I.A.; *Khim Geterotsikl Soedin* **1994**, *8*, 1071-1075 which utilizes potassium cyanide; and Prager, R.H.; Tsopelas, C.; Heisler, T.; *Aust. J. Chem.* **1991**, *44 (2)*, 277-285 which utilizes copper cyanide in the presence of

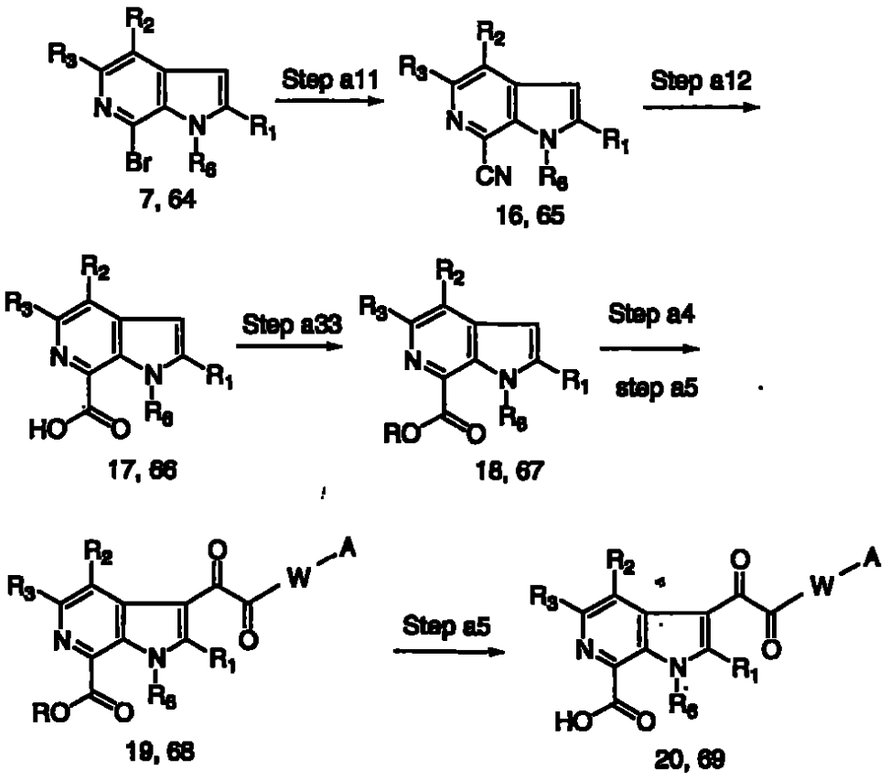
$MeOS(O)_2F$. The chloride or more preferably a bromide on the azaindole may be displaced by sodium cyanide in dioxane via the method described in *Synlett.* 1998, *3*, 243-244. Alternatively, Nickel dibromide, Zinc, and triphenyl phosphine in can be used to activate aromatic and heteroaryl chlorides to displacement via potassium cyanide in THF or other suitable solvent by the methods described in Eur. Pat. Appl., 831083, 1998.

The conversion of the cyano intermediate, 62, to the carboxylic acid intermediate, 63, is depicted in step 2, Scheme 22 or in step a12, Scheme 23. Many methods for the conversion of nitriles to acids are well known in the art and may be employed. Suitable conditions for step 2 of Scheme 22 or the conversion of intermediate 65 to intermediate 66 below employ potassium hydroxide, water , and an aqueous alcohol such as ethanol. Typically the reaction must be heated at refluxing temperatures for one to 100 h. Other procedures for hydrolysis include those described in:

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

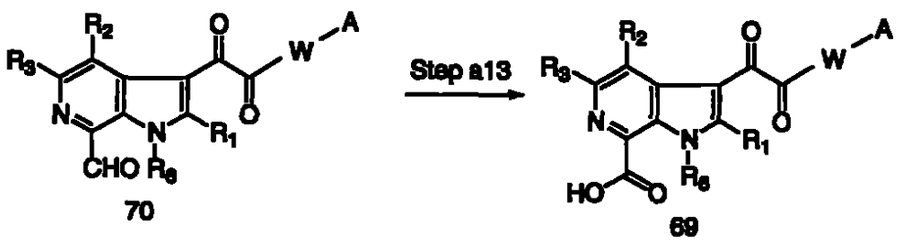
The acid intermediate, 66 (Scheme 23), may then be esterified using conditions well known in the art. For example, reaction of the acid with diazomethane in an inert solvent such as ether, dioxane, or THF would give the methyl ester. Intermediate 67 may then be converted to intermediate 68 according to the procedure described in Scheme 2. Intermediate 68 may then be hydrolyzed to provide intermediate 69.

Scheme 23



As shown in Scheme 24, step a13 another preparation of the indoleoxoacetylalkenylpiperidine 7-carboxylic acids, 69, is carried out by oxidation of the corresponding 7-carboxaldehyde, 70. Numerous oxidants are suitable for the conversion of aldehyde to acid and many of these are described in standard organic chemistry texts such as: Larock, Richard C., Comprehensive organic transformations : a guide to functional group preparations 2nd ed. New York : Wiley-VCH, 1999. One preferred method is the use of silver nitrate or silver oxide in a solvent such as aqueous or anhydrous methanol at a temperature of ~25 °C or as high as reflux. The reaction is typically carried out for one to 48 h and is typically monitored by TLC or LC/MS until complete conversion of product to starting material has occurred. Alternatively, $KmnO_4$ or CrO_3/H_2SO_4 could be utilized.

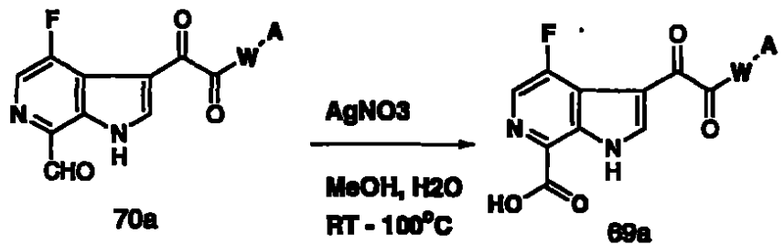
Scheme 24



70 69

Scheme 25 gives a specific example of the oxidation of an aldehyde intermediate, 70a, to provide the carboxylic acid intermediate, 69a.

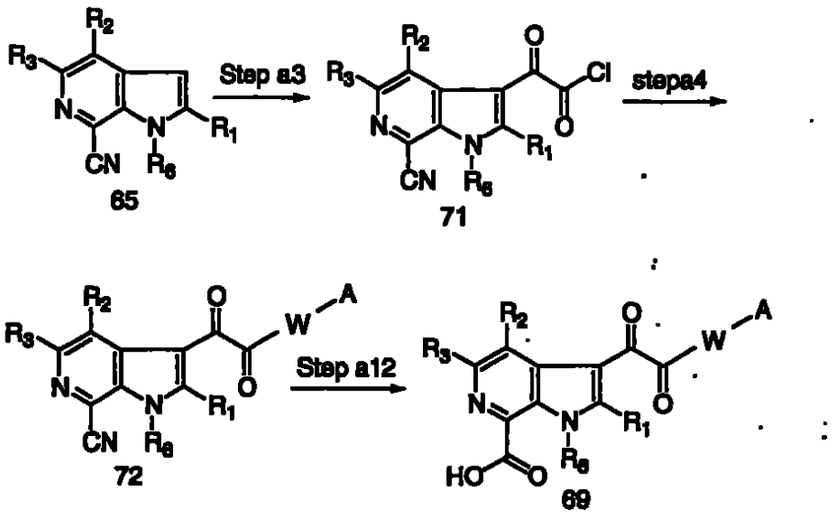
Scheme 25



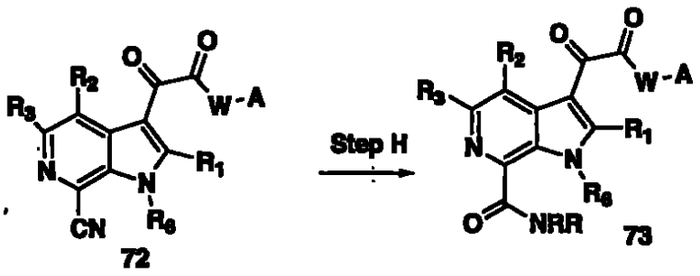
70a 69a

Alternatively, intermediate 69 can be prepared by the nitrile method of synthesis carried out in an alternative order as shown in Scheme 26. The nitrile hydrolyis step can be delayed and the nitrile carried through the synthesis to provide a nitrile which can be hydrolyzed to provide the free acid, 69, as above.

Scheme 26



Scheme 27



Step H The direct conversion of nitriles, such as 72, to amides, such as 73, shown in Scheme 27, Step H, can be carried out using the conditions as described in Shiotani, S.; Taniguchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33(4)*, 1051-1056 (describes the use of aqueous sulfuric acid); Memoli, K.A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37(21)*, 3617-3618; Adolfsson, H.; Waernmark, K.; Moberg, C.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59(8)*, 2004-2009; and El Hadri, A.; Leclerc, G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30(3)*, 631-635.

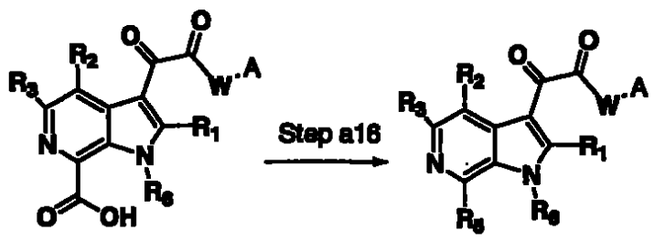
Step I For NH2

Shiotani, S.; Taniguchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34(2)*, 493-499; Boogaard, A. T.; Pandit, U. K.; Koomen, G.-J.; *Tetrahedron* **1994**, *50(8)*, 2551-2560; Rivalle, C.; Bisagni, E.; *Heterocycles* **1994**, *38(2)*, 391-397;

Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29(6)*, 1465-1467.

Step J

Scheme 28

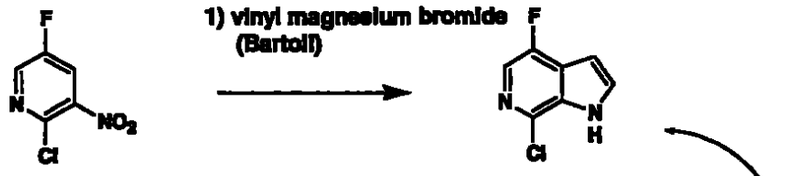


69 I

The following scheme (28A) shows an example for the preparation of 4-fluoro-7substituted azaindoles from a known starting materials. References for the Bartoli indole synthesis were mentioned earlier. The conditions for tranformation to the nitriles, acids, aldeheydes, heterocycles and amides have also been described in this application.

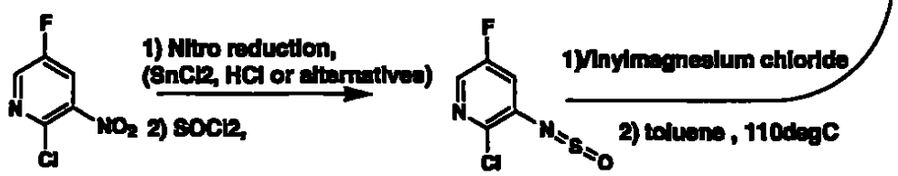
Scheme 28A

Either:



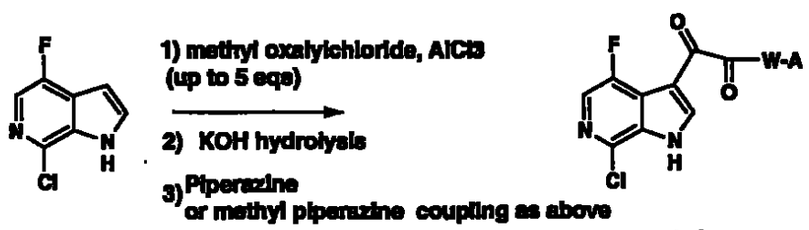
Prepared as in US 5,811,432

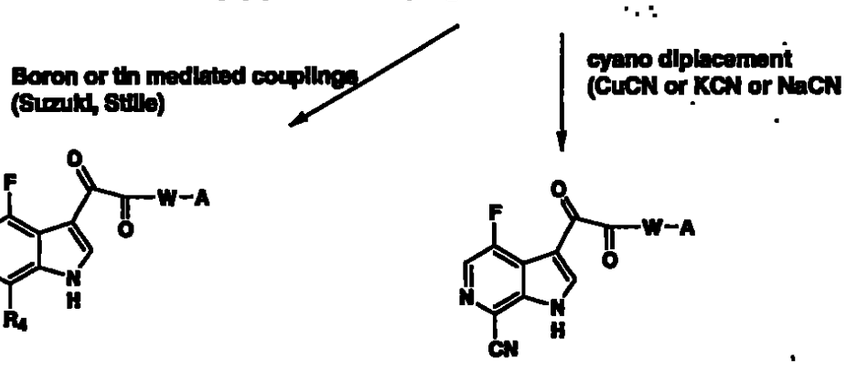
Or:



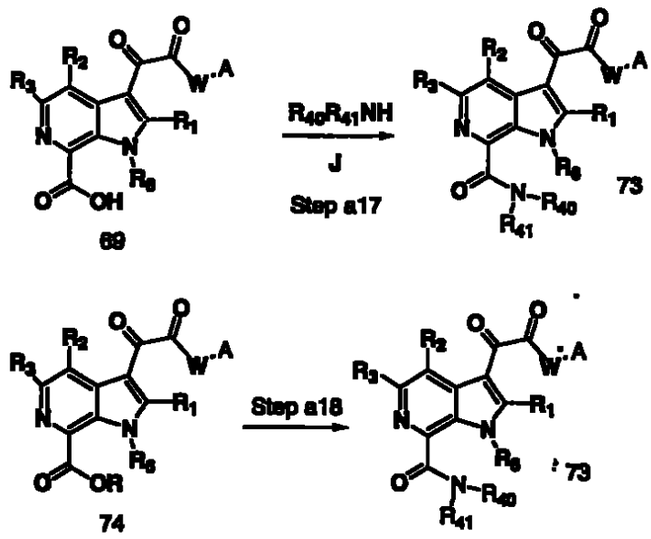
Tetrahedron Letters 1988, 27,837.

Prepared as in US 5,811,432





Scheme 29

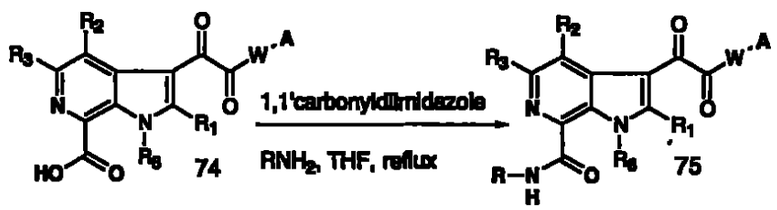


Steps a16, a17, and a18 encompasses reactions and conditions for 1^0, 2^0 and 3^0 amide bond formation as shown in Schemes 28 and 29 which provide compounds such as those of Formula 73.

The reaction conditions for the formation of amide bonds encompass any reagents that generate a reactive intermediate for activation of the carboxylic acid to amide formation, for example (but not limited to), acyl halide, from carbodiimide, acyl iminium salt, symmetrical anhydrides, mixed anhydrides (including phosphonic/phosphinic mixed anhydrides), active esters (including silyl ester, methyl ester and thioester), acyl carbonate, acyl azide, acyl sulfonate and acyloxy *N*-phosphonium salt. The reaction of the indole carboxylic acids with amines to form amides may be mediated by standard amide bond forming conditions described in the art. Some examples for amide bond formation are listed in references 41-53 but this list is not limiting. Some carboxylic acid to amine coupling reagents which are applicable are EDC, Diisopropylcarbodiimide or other carbodiimides, PyBop (benzotriazolyloxytris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1, 1, 3, 3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate (HBTU). A particularly useful method for azaindole 7-carboxylic acid to amide reactions is the use of carbonyl imidazole as the coupling reagent as described in reference 53. The temperature of this reaction may be lower than in the cited reference , from 80 °C (or

possibly lower) to 150 °C or higher. A more specific application is depicted in Scheme 30.

Scheme 30



The following four general methods provide a more detailed description for the preparation of indolecarboamides and these methods were employed for the synthesis of compounds of Formula I.

Method 1:

To a mixture of an acid intermediate, such as 75, (1 equiv), an appropriate amine (4 equiv.) and DMAP .1 tp 1 eq dissolved CH_2Cl_2 (1 mL) was added EDC (1eq). The resulting mixture should be shaken at rt for ~12h, and then evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH, and subjected to preparative reverse phase HPLC purification.

Method 2:

To a mixture of an appropriate amine (4 equiv.) and HOBT (16 mg, 0.12 mmol) in THF (0.5 mL) should be added an acid intermediate, such as 74, and NMM ~1eq followed by EDC. The reaction mixture was shaken at rt for 12 h. The volatiles were evaporated *in vacuo*; and the residue dissolved in MeOH and subjected to preparative reverse phase HPLC purification.

Method 3:

To a mixture of an acid intermediate, such as 74, amine (4 equiv.) and DEPBT (prepared according to Li, H.; Jiang, X. Ye, Y.; Fan, C.; Todd, R.; Goodman, M. *Organic Letters* **1999**, *1*, 91; in DMF was added TEA. The resulting mixture should be shaken at rt for 12 h; and then diluted with MeOH and purified by preparative reverse phase HPLC.

Method 4:

A mixture of an acid intermediate, such as 74, and of 1,1-carbonyldiimidazole in anhydrous THF was heated to reflux under nitrogen. After 2.5h, amine was added and heating continued. After an additional period of 3~20 h at reflux, the reaction mixture was cooled and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica gel to provide a compound of Formula I.

In addition. the carboxylic acid may be converted to an acid chloride using reagents such as thionyl chloride (neat or in an inert solvent) or oxalyl chloride in a solvent such as benzene, toluene, THF, or CH_2Cl_2. The amides may alternatively, be formed by reaction of the acid chloride with an excess of ammonia, primary, or secondary amine in an inert solvent such as benzene, toluene, THF, or CH_2Cl_2 or with stoichiometric amounts of amines in the presence of a tertiary amine such as triethylamine or a base such as pyridine or 2,6-lutidine. Alternatively, the acid chloride may be reacted with an amine under basic conditions (Usually sodium or potassium hydroxide) in solvent mixtures containing water and possibly a miscible co solvent such as dioxane or THF. Scheme 25B depicts a typical preparation of an acid chloride and derivatization to an amide of Formula I. Additionally, the carboxylic acid may be converted to an ester preferably a methyl or ethyl ester and then reacted with an amine. The ester may be formed by reaction with diazomethane or alternatively trimethylsilyl diazomethane using standard conditions which are well known in the art. References and procedures for using these or other ester forming reactions can be found in reference 52 or 54.

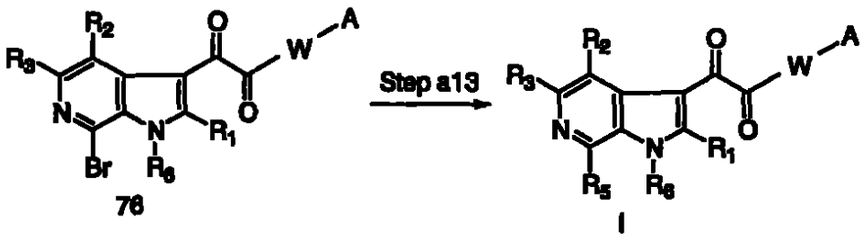
Additional references for the formation of amides from acids are: Norman, M.H.; Navas, F. III; Thompson, J.B.; Rigdon, G.C.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39(24)*, 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans* 1 **1997**, *14*, 2083-2088; Langry, K.C.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26(4)*, 429-438; Romero, D.L.; Morge, R.A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P.D.; Palmer, J.R.; Johnson, P.D.; Smith, H.W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R.L.; Reusser, F.; Althaus, I.W.; Downey, K.M.; et al.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37(7)*, 999-1014; Bhattacharjee, A.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; *Indian J. Chem., Sect B* **1994**, *33(7)*, 679-682.

It is well known in the art that heterocycles may be prepared from an aldehyde, carboxylic acid, carboxylic acid ester, carboxylic acid amide, carboxylic acid halide, or cyano moiety or attached to another carbon substituted by a bromide or other leaving group such as a triflate, mesylate, chloride, iodide, or phosponate. The methods for preparing such intermediates from intermediates typified by the carboxylic acid intermediate, 69, bromo intermediate, 76, or aldehyde intermediate, 70 described above are known by a typical chemist practitioner. The methods or types of heterocycles which may be constructed are described in the chemical literature. Some representative references for finding such heterocycles and their construction are included in reference 55 through 67 but should in no way be construed as limiting. However, examination of these references shows that many versatile methods are available for synthesizing diversely substituted heterocycles and it is apparent to one skilled in the art that these can be applied to prepare compounds of Formula I. Chemists well versed in the art can now easily, quickly, and routinely find numerous reactions for preparing heterocycles, amides, oximes or other substituents from the above mentioned starting materials by searching for reactions or preparations using a conventional electronic database such as Scifinder (American Chemical Society), Crossfire (Beilstein), Theilheimer, or Reaccs (MDS). The reaction conditions identified by such a search can then be employed using the substrates described in this application to produce all of the compounds envisioned and covered by this invention. In the case of amides, commercially available amines can be used in the synthesis. Alternatively, the above mentioned search programs can be used to locate literature preparations of known amines or procedures to synthesize

new amines. These procedures are then carried out by one with typical skill in the art to provide the compounds of Formula I for use as antiviral agents.

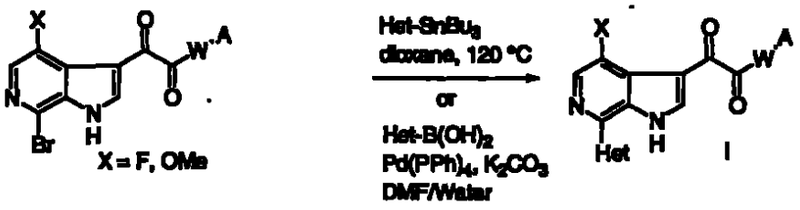
As shown below in Scheme 32, step a13, suitable substituted azaindoles, such as the bromoazaindole intermediate, 76, may undergo metal mediated couplings with aryl groups, heterocycles, or vinyl stannanes to provide compounds of Formula I wherein R_5 is aryl, heteroaryl, or heteroalicyclic for example. The bromoazaindole intermediates, 76 (or azaindole triflates or iodides) may undergo Stille-type coupling with heteroarylstannanes as shown in Scheme 32, step a13. Conditions for this reaction are well known in the art and references 68-70 as well as reference 52 provide numerous conditions in addition to the specific examples provided in Scheme 14 and in the specific embodiments. It can be well recognized that an indole stannane could also couple to a heterocyclic or aryl halide or triflate to construct compounds of Formula I. Suzuki coupling (reference 71) between the bromo intermediate, 76, and a suitable boronate could also be employed and some specific examples are contained in this application.

Scheme 32



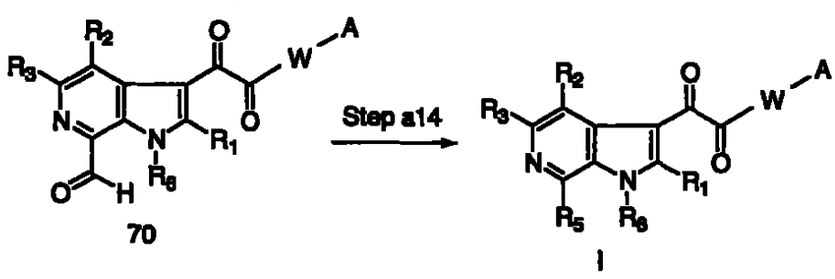
76 I

Scheme 33

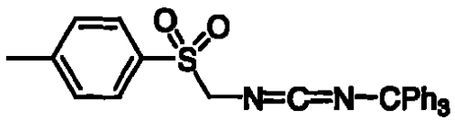


As shown in Scheme 34, step a14, aldehyde intermediates, 70, may be used to generate numerous compounds of Formula I. The aldehyde group may be a precursor for any of the substituents R_1 through R_5 but the transormation for R_5 is depicted above for simplicity. The aldehyde intermediate 70, may be reacted to become incorporated into a ring as

Scheme 34



described in the claims or be converted into an acyclic group. The aldehyde, 70, may be reacted with a Tosmic based reagent to generate oxazoles (references 42 and 43 for example). The aldehyde, 70, may be reacted with a Tosmic reagent and than an amine to give imidazoles as in reference 72 or the aldehyde intermediate, 70, may be reacted with hydroxylamine to give an oxime which is a compound of Formula I as described below. Oxidation of the oxime with NBS, t-butyl hypochlorite, or the other known reagents would provide the N-oxide which react with alkynes or 3 alkoxy vinyl esters to give isoxazoles of varying substitution. Reaction of the aldehyde intermediate 70, with the known reagent, 77 (reference 70) shown below under basic conditions would provide 4-aminotrityl oxazoles.



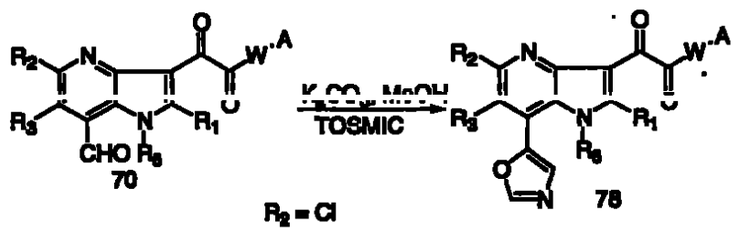
77

Removal of the trityl group would provide 4-amino oxazoles which could be substitutued by acylation, reductive alkylation or alkylation reactions or heterocycle forming reactions. The trityl could be replaced with an alternate protecting group such as a monomethoxy trityl, CBZ, benzyl, or appropriate silyl group if desired.

Reference 73 demonstrates the preparation of oxazoles containing a trifloouromethyl moiety and the conditions described therein demonstrates the synthesis of oxazoles with fluorinated methyl groups appended to them.

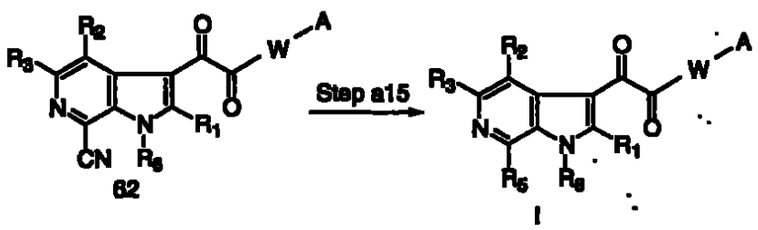
The aldehyde could also be reacted with a metal or Grignard (alkyl, aryl, or heteroaryl) to generate secondary alcohols. These would be efficacious or could be oxidized to the ketone with TPAP or MnO_2 or PCC for example to provide ketones of Formula I which could be utilized for treatment or reacted with metal reagents to give tertiary alcohols or alternatively converted to oximes by reaction with hydroxylamine hydrochlorides in ethanolic solvents. Alternatively the aldehyde could be converted to benzyl amines via reductive amination. An example of oxazole formation via a Tosmic reagent is shown below in Scheme 35. The same reaction would work with aldehydes at other positions and also in the 5 and 6 aza indole series.

Scheme 35



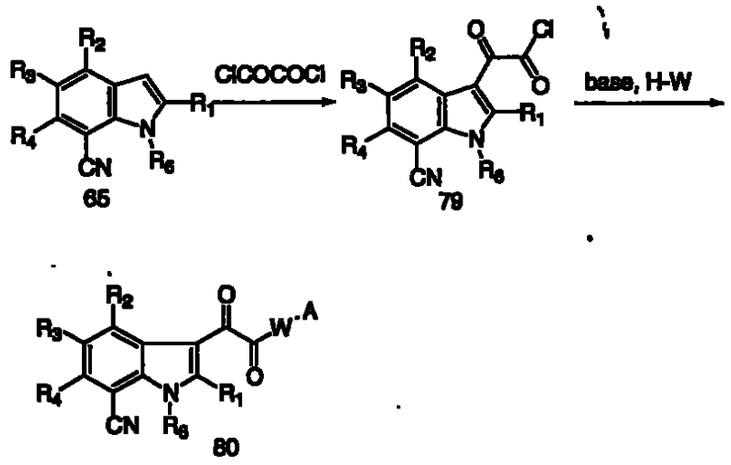
Scheme 36 shows in step a15, a cyano intermediate, such as 62, which could be directly converted to compounds of Formula I via heterocycle formation or reaction with organometallic reagents.

Scheme 36



Scheme 37 shows a method for acylation of a cyanoindole intermediate of formula 65 with oxalyl chloride which would give acid chloride, 79, which could then be coupled with the appropriate amine in the presence of base to provide 80.

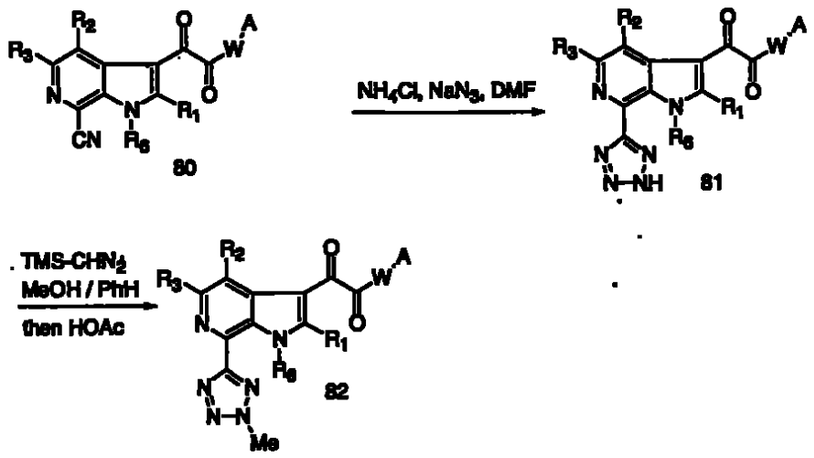
Scheme 37



65 79 80

The nitrile intermediate, 80, could be converted to the tetrazole of formula 81, which could then be alkylated with trimethylsilyldiazomethane to give the compound of formula 82 (Scheme 38).

Scheme 38

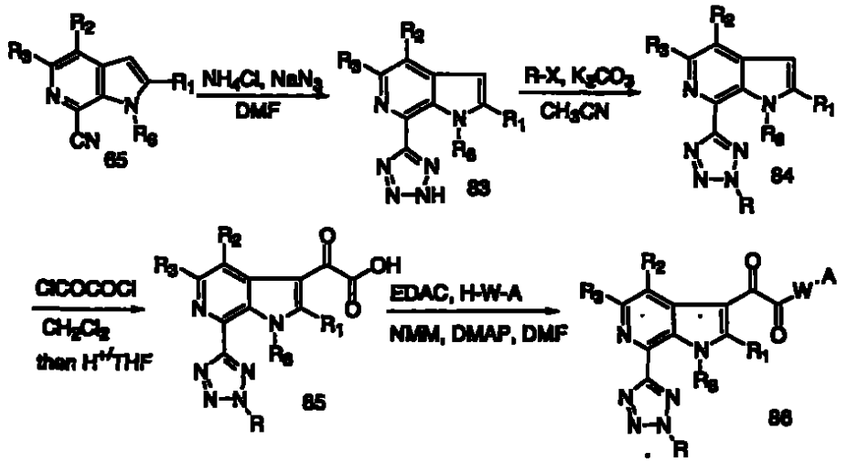


80 81 82

Tetrazole alkylation with alkyl halides would be carried out prior to azaindole acylation as shown in Scheme 39. Intermediate 65 could be converted to tetrazole, 83, which could be alkylated to provide 84. Intermediate 84 could then be acylated

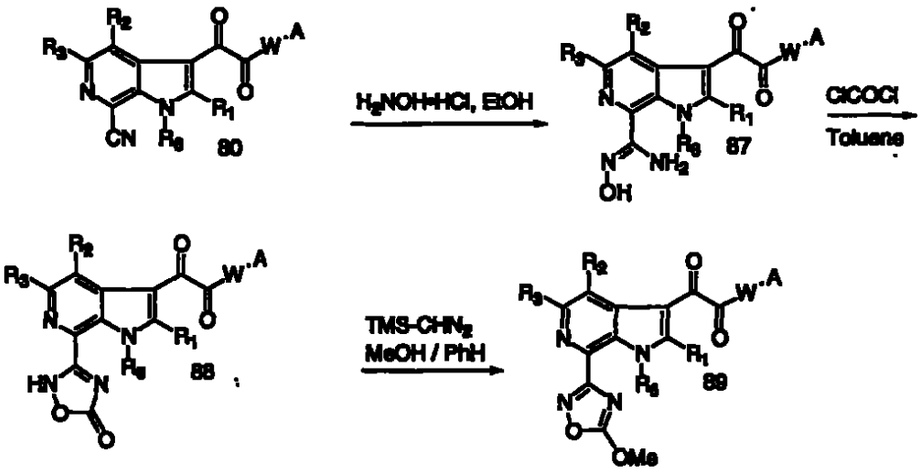
and hydrolyzed to provide 85 which could be subjected to amide formation conditions to provide 86. The group appended to the tetrazole may be quite diverse and still exhibit impressive potency.

Scheme 39



Scheme 40 shows that an oxadiazole such as , 88, may be prepared by the addition of hydroxylamine to the nitrile, 80, followed by ring closure of intermediate 87 with phosgene. Alkylation of oxadiazole, 88, with trimethylsilyldiazomethane would give the compound of formula 89.

Scheme 40



A 7-cyanoindole, such as 80, could be efficiently converted to the imidate ester under conventional Pinner conditions using 1,4-dioxane as the solvent. The imidate ester can be reacted with nitrogen, oxygen and sulfur nucleophiles to provide C7-substituted indoles, for example: imidazolines, benzimidazoles, azabenzimidazoles, oxazolines, oxadiazoles, thiazolines, triazoles, pyrimidines and amidines etc. For example the imidate may be reacted with acetyl hydrazide with heating in a nonparticipating solvent such as dioxane, THF, or benzene for example. (aqueous base or aqueous base in an alcoholic solvent may need to be added to effect final dehydrative cyclization in some cases) to form a methyl triazine. Other hydrazines can be used. Triazines can also be installed via coupling of stannyl triazines with 4,5,6,or 7-bromo or chloro azaindoles. The examples give an example of the formation of many of these heterocycles.

References:

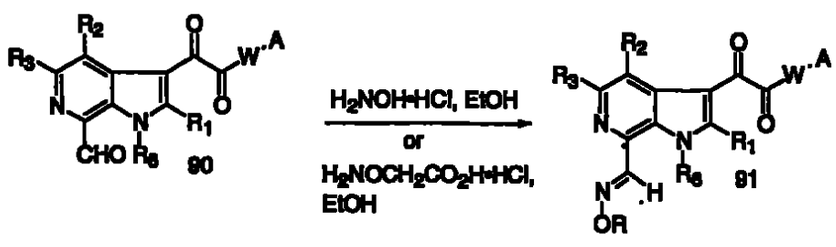
(1) Das, B. P.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 531.

(2) Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1393.

(3) Francesconi, I.; Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R.; McCurdy, D.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2260.

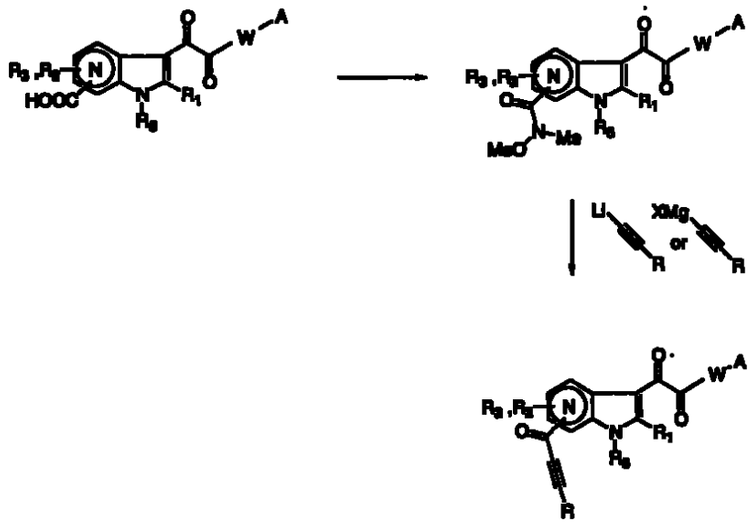
Scheme 41 shows addition of either hydroxylamine or hydroxylamine acetic acid to aldehyde intermediate 90 may give oximes of Formula 91.

Scheme 41

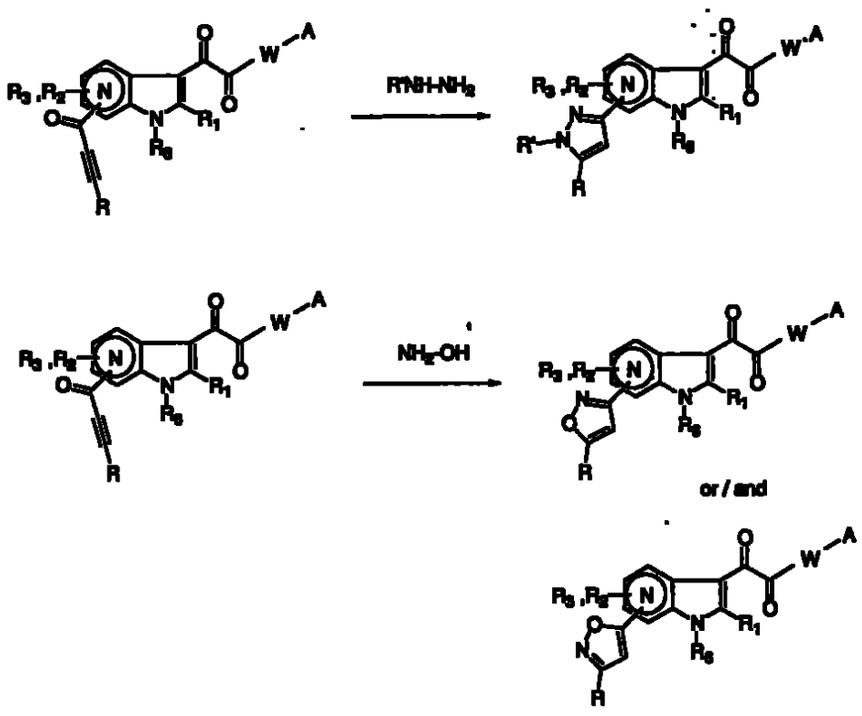


An acid may be a precursor for substituents R_1 through R_5 when it occupies the corresponding position such as R_5 as shown in Scheme 42.

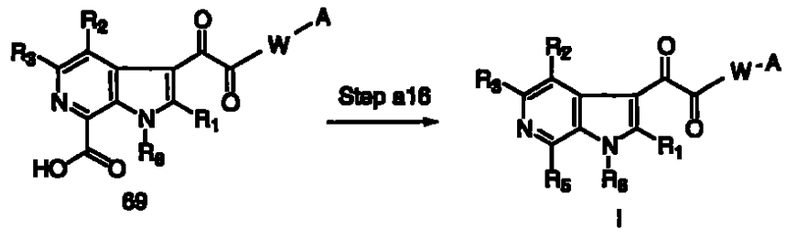
Scheme 41a



Scheme 41a (continued)



Scheme 42



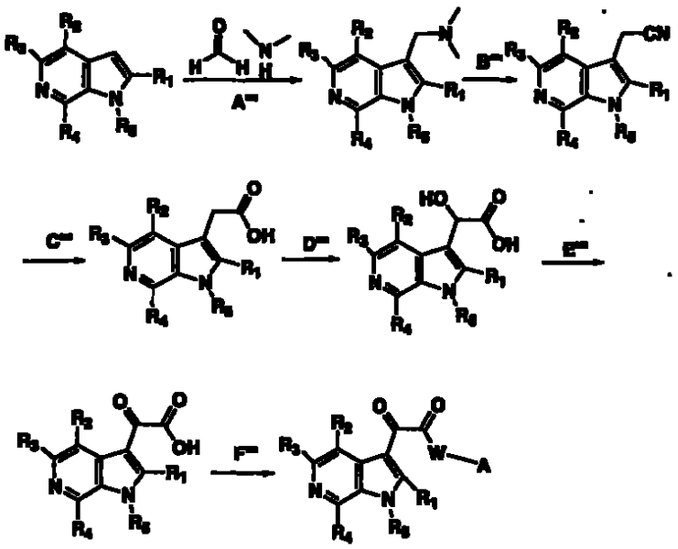
An acid intermediate, such as 69, may be used as a versatile precursor to generate numerous substituted compounds. The acid could be converted to hydrazonyl bromide and then a pyrazole via reference 74. One method for general heterocycle synthesis would be to convert the acid to an alpha bromo ketone (ref 75) by conversion to the acid chloride using standard methods, reaction with diazomethane, and finally reaction with HBr. The alpha bromo ketone could be used to prepare many different compounds of Formula I as it can be converted to many heterocycles or other compounds of Formula I. Alpha amino ketones can be prepared by displacement of the bromide with amines. Alternatively, the alpha bromo ketone could be used to prepare heterocycles not available directly from the aldeheyde or acid. For example, using the conditions of Hulton in reference 76 to react with the alpha bromo ketone would provide oxazoles. Reaction of the alpha bromoketone with urea via the methods of reference 77 would provide 2-amino oxazoles. The alpha bromoketone could also be used to generate furans using beta keto esters(ref 78-80) or other methods, pyrroles (from beta dicarbonyls as in ref 81 or by Hantsch methods (ref 82) thiazoles , isoxazoles and imidazoles (ref 83) example using literature procedures. Coupling of the aforementioned acid chloride with N-methyl-O-methyl hydroxyl amine would provide a "Weinreb Amide" which could be used to react with alkyl lithiums or Grignard reagents to generate ketones. Reaction of the Weinreb anion with a dianion of a hydroxyl amine would generate isoxazoles (ref 84). Reaction with an acetylenic lithium or other carbanion would generate alkynyl indole ketones. Reaction of this alkynyl intermediate with diazomethane or other diazo compounds would give pyrazoles (ref 85). Reaction with azide or hydroxyl amine would give heterocycles after elimination of water. Nitrile oxides would react with the alkynyl ketone to give isoxazoles (ref 86). Reaction of the initial acid to provide an acid chloride using for example oxalyl chloride or thionyl chloride or

triphenyl phosphine/ carbon tetrachloride provides a useful intermediate as noted above. Reaction of the acid chloride with an alpha ester substituted isocyanide and base would give 2-substituted oxazoles (ref 87). These could be converted to amines, alcohols, or halides using standard reductions or Hoffman/Curtius type rearrangements.

Scheme 43 describes alternate chemistry for installing the oxoacetyl alkenylpiperidine moiety onto the 3 position of the azaindoles. StepA''' in Scheme 43 depicts reaction with formaldehyde and dimethylamine using the conditions in Frydman, B.; Despuy, M.E.; Rapoport, H.; *J. Am. Chem. Soc.* 1965, *87*, 3530 will provide the dimethylamino compound shown.

Step B''' shows displacement with potassium cyanide would provide the cyano derivative according to the method described in Miyashita, K.; Kondoh, K.; Tsuchiya, K.; Miyabe, H.; Imanishi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* 1997, *45(5)*, 932-935 or in Kawase, M.; Sinhababu, A.K.; Borchardt, R.T.; *Chem. Pharm. Bull.* 1990, *38(11)*, 2939-2946. The same transformation could also be carried out using TMSCN and a tetraalkylammonium fluoride source as in Iwai, M.; Mori, C.; Tetrahedron Lett. 1995, *36(33)*, 5929-5932. Sodium cyanide could also be utilized.

Scheme 43



Step C''' of Scheme 43 depicts hydrolysis of the nitrile with sodium hydroxide and methanol would provide the acid via the methods described in Iwao, M.; Motoi, O.; *Tetrahedron Lett.* 1995, *36(33)*, 5929-5932 for example. Other basic hydrolysis conditions using either NaOH or KOH as described in Thesing, J.; et al.; *Chem. Ber.* 1955, *88*, 1295 and Geissman, T.A.; Armen, A.; *J. Am. Chem. Soc.* 1952, *74*, 3916. The use of a nitrilase enzyme to achieve the same transformation is described by Klempier N, de Raadt A, Griengl H, Heinisch G, *J. Heterocycl. Chem.*, 1992 *29*, 93, and may be applicable.

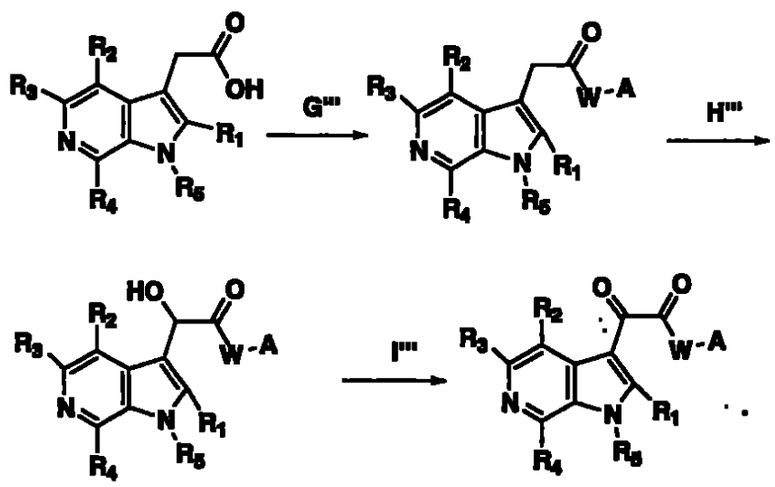
Step D''' of Scheme 43 depicts an alpha hydroxylation which may be accomplished by methods as described in Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; *Tetrahedron Lett.* 1996, *37(42)*, 7477-7480; Robinson, R. A.; Clark, J. S.; Holmes, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115(22)*, 10400-10401 ($KN(TMS)_2$ and then camphorsulfonyloxaziridine or another oxaziridine; andDavis, F.A.; Reddy, R.T.; Reddy, R.E.; *J. Org. Chem.* 1992, *57(24)*, 6387-6389.

Step E''' of Scheme 43 shows methods for the oxidation of the alpha hydroxy ester to the ketone which may be accomplished according to the methods described in Mohand, S.A.; Levina, A.; Muzart, J.; Synth. Comm. 1995, 25 (14), 2051-2059. A preferred method for step E''' is that of Ma, Z.; Bobbitt, J.M.; *J. Org. Chem.* 1991, *56(21)*, 6110-6114 which utilizes 4-(NH-Ac)-TEMPO in a solvent such as CH_2Cl_2 in the presence of para toluenesulfonic acid. The method described in Corson, B.B.; Dodge, R.A.; Harris, S.A.; Hazen, R.K.; *Org. Synth.* 1941, *I*, 241 for the oxidation of the alpha hydroxy ester to the ketone uses $KmnO_4$ as oxidant. Other methods for the oxidation of the alpha hydroxy ester to the ketone include those described in Hunaeus, ; Zincke,; *Ber. Dtsch Chem. Ges.* 1877, *10*, 1489; Acree,; *Am. Chem.* 1913, *50*, 391; and Claisen,; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1877, *10*, 846.

Step F''' of Scheme 43 depicts the coupling reactions which may be carried out as described previously in the application and by a preferred method which is described in Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Organic Lett.*, 1999, *1*, 91-93 and employs 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-

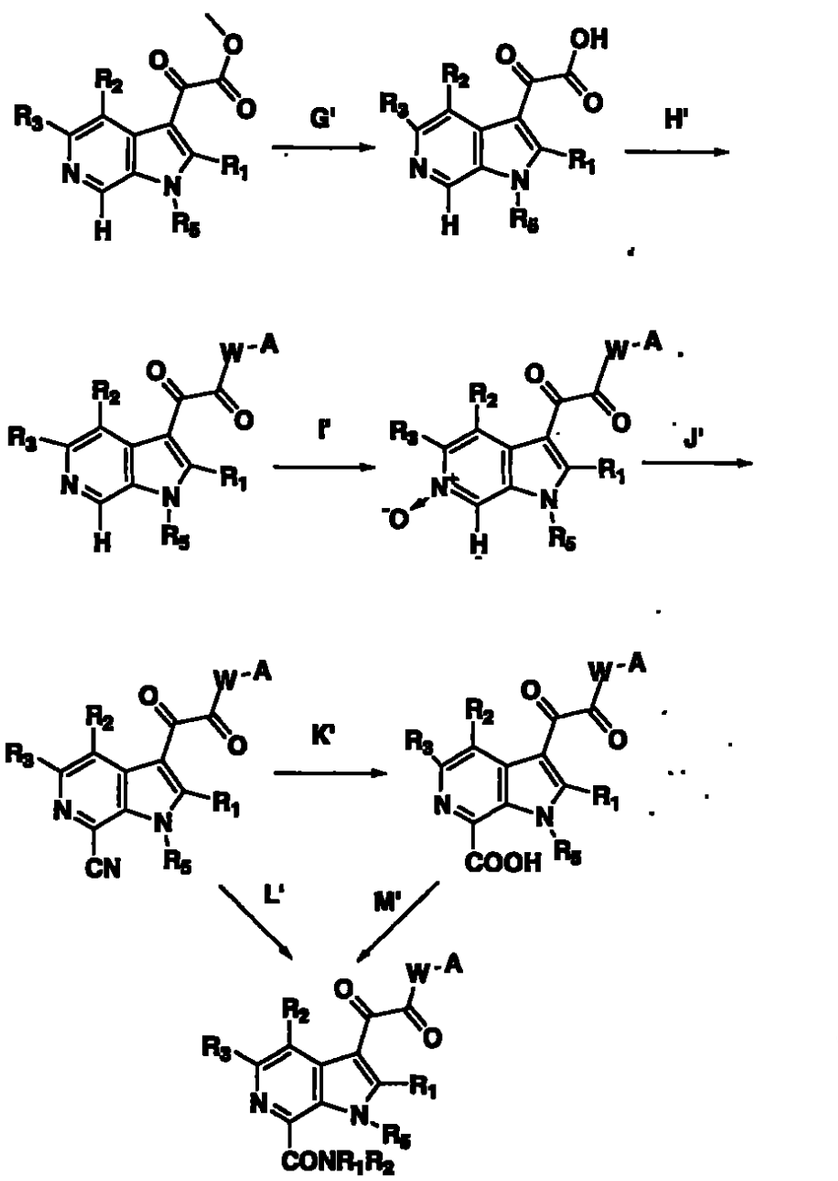
4(3*H*)-one (DEPBT); a new coupling reagent with remarkable resistance to racemization.

Scheme 44



Scheme 44 depicts the preparation of Formula I compounds by coupling HWC(O)A to the acid as described in Step F''' of Scheme 43, followed by hydroxylation as in Step D''' of Scheme 43 and oxidation as described in Step E''' of Scheme 43.

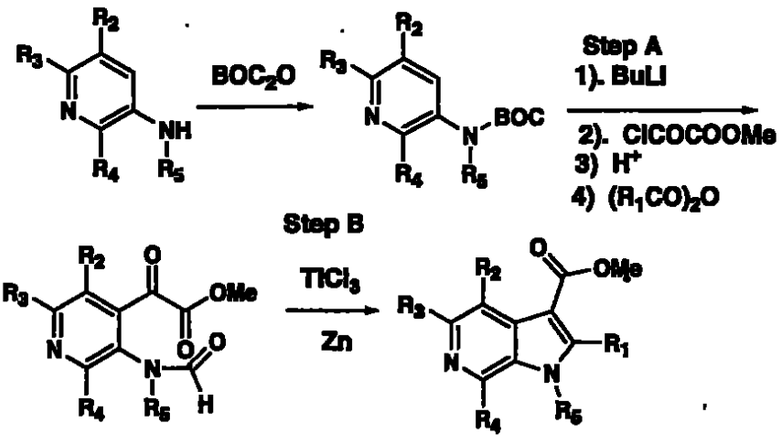
Scheme 45



Scheme 45 depicts a method for the preparation which could be used to obtain amido compounds of Formula I. Step G' represents ester hydrolysis followed by amide formation (Step H' as described in Step F''' of Scheme 43). Step I' of Scheme 45 depicts the preparation of the N-oxide which could be accomplished according to the procedures in Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; *Tetrahedron* 1997, *53(5)*, 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, *39(8)*, 2170-2172; and Ohmato, T.; Koike, K.; Sakamoto, Y.; Chem. Pharm. Bull.

1981, *29*, 390. Cyanation of the N-oxide is shown in Step J' of Scheme 45 which may be accomplished according to Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; *Tetrahedron* 1997, *53(5)*, 1593-1606 and Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, *39(8)*, 2170-2172. Hydrolysis of the nitrile to the acid is depicted in Step K' of Scheme 45 according to procedures such as Shiotani, S.; Taniguchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* 1996, *33(4)*, 1051-1056; Memoli, K.A.; *Tetrahedron Lett.* 1996, *37(21)*, 3617-3618; Adolfsson, H.; Waernmark, K.; Moberg, C.; *J. Org. Chem.* 1994, *59(8)*, 2004-2009; and El Hadri, A.; Leclerc, G.; *J. Heterocycl. Chem.* 1993, *30(3)*, 631-635. Step L' of Scheme 45 depicts a method which could be utilized for the preparation of amido compounds of Formula I from the cyano derivative which may be accomplished according to procedures described in Shiotani, S.; Taniguchi, K.; *J. Heterocycl. Chem.* 1997, *34(2)*, 493-499; Boogaard, A.T.; Pandit, U.K.; Koomen, G.-J.; *Tetrahedron* 1994, *50(8)*, 2551-2560; Rivalle, C.; Bisagni, E.; *Heterocycles* 1994, *38(2)*, 391-397; and Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; *J. Heterocycl. Chem.* 1992, *29(6)*, 1465-1467. Step M' of Scheme 45 shows a method which could be used for the preparation of amido compounds of Formula I from the acid derivative which may be accomplished according to procedures described in Norman, M.H.; Navas, F. III; Thompson, J.B.; Rigdon, G.C.; *J. Med. Chem.* 1996, *39(24)*, 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1997, *14*, 2083-2088; Langry, K. C.; *Org. Prep. Proced. Int.* 1994, *26(4)*, 429-438; Romero, D.L.; Morge, R.A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P.D.; Palmer, J.R.; Johnson, P.D.; Smith, H.W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R.L.; Reusser, F.; Althaus, I.W.; Downey, K.M.; et al.; *J. Med. Chem.* 1994, *37(7)*, 999-1014 and Bhattacharjee, A.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; *Indian J. Chem.*, Sect B 1994, *33(7)*, 679-682.

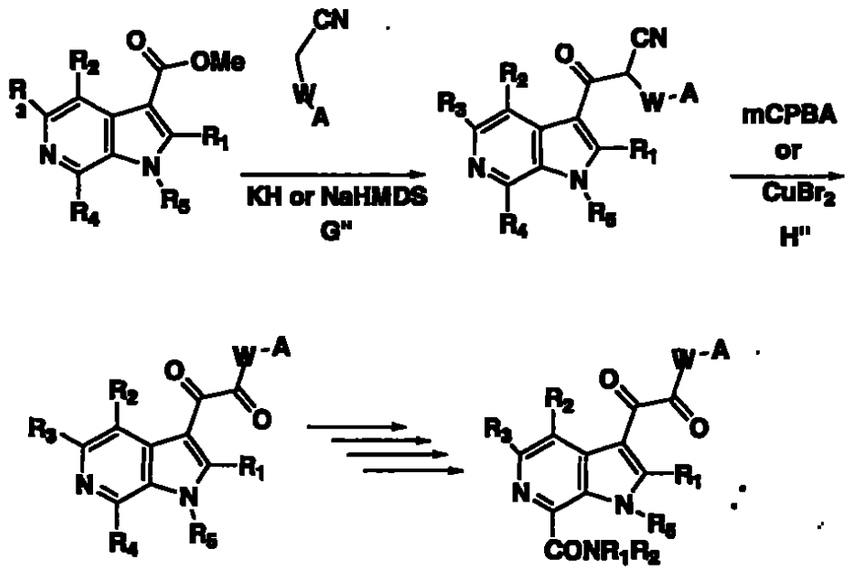
Scheme 46



Scheme 46 shows a method which could be used for the synthesis of an azaindole acetic acid derivative. Protection of the amine group could be effected by treatment with di-tert-butyldicarbonate to introduce the t-Butoxycarbonyl (BOC) group. Introduction of the oxalate moiety may then be accomplished as shown in Step A of Scheme 46 according to the procedures described in Hewawasam, P.; Meanwell, N. A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35(40)*, 7303-7306 (using t-Buli, or s-buli, THF); or Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57(25)*, 6833-6837 (using t-Buli). The intermediate thus formed could then be cyclized to form the azaindole as shown in Step B of Scheme 46 according to the procedures described in Fuerstner, A.; Ernst, A.; Krause, H.; Ptock, A.; *Tetrahedron* **1996**, *52(21)*, 7329-7344 (using. TiCl3, Zn, DME); or Fuerstner, A.; Hupperts, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117(16)*, 4468-4475 (using Zn, excess Tms-Cl, TiCl3 (cat.), MeCN).

Scheme 49 provides another route to azaindole intermediates which could then be further elaborated to provide compounds of Formula I, such as the amido derivatives shown. Steps G'' and H'' of Scheme 49 may be carried out according to the procedures described in Takahashi, K.; Shibasaki, K.; Ogura, K.; Iida, H.; *Chem. Lett.* **1983**, 859; and Itoh, N.; Chem. Pharm. Bull. **1962**, *10*, 55. Elaboration of the intermediate to the amido compound of Formula I could be accomplished as previously described for Steps I' - M' of Scheme 45.

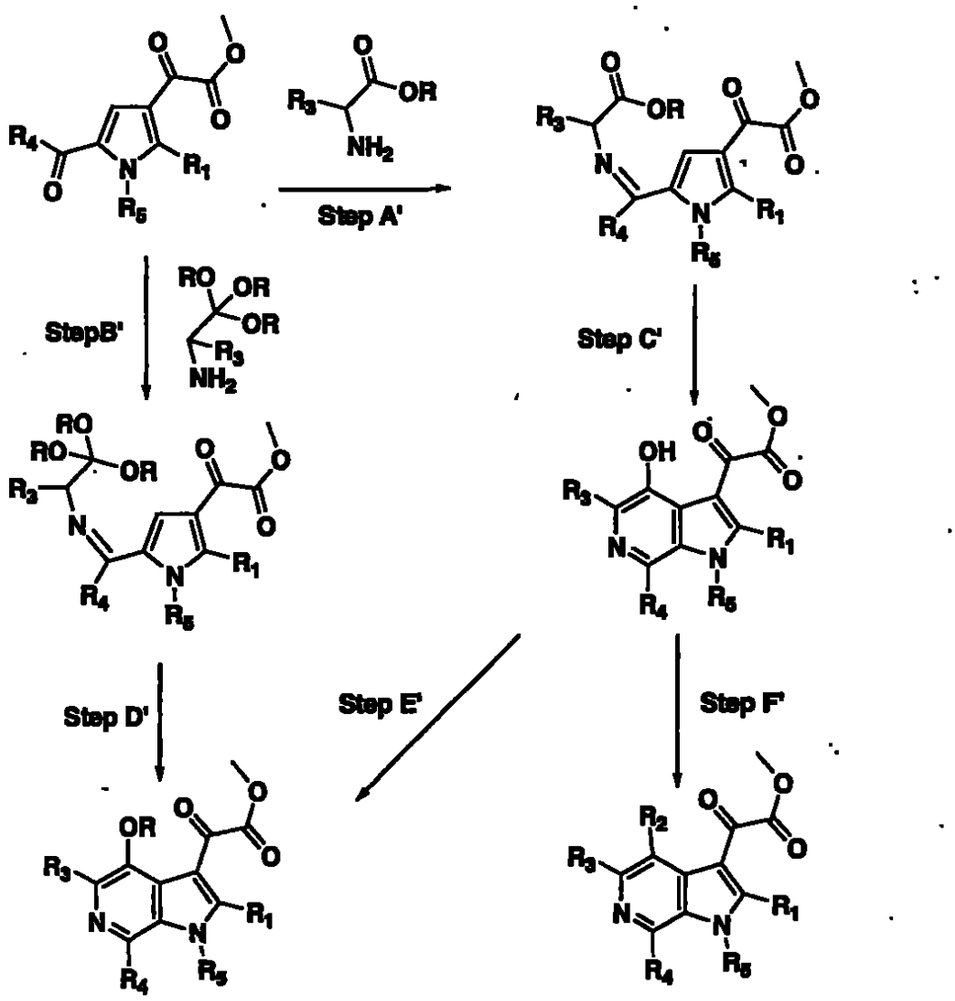
Scheme 49



Scheme 50 shows the preparation of azaindole oxalic acid derivatives. The starting materials in Scheme 50 may be prepared according to *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 2389-2392. Steps A', B', C', and D' of Scheme 50 may be carried out according to procedures described in Jones, R.A.; Pastor, J.; Siro, J.; Voro, T.N.; *Tetrahedron* 1997, *53(2)*, 479-486; and Singh, S.K.; Dekhane, M.; Le Hyaric, M.; Potier, P.; Dodd, R.H.; *Heterocycles* 1997, *44(1)*, 379-391. Step E' of Scheme 50 could be carried out according to the procedures described in Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; *Tetrahedron* 1997, *53(5)*, 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* 1991, *39(8)*, 2170-2172; Hagen, T.J.; Narayanan, K.; Names, J.; Cook, J.M.; *J. Org. Chem.* 1989, *54*, 2170; Murakami, Y.; Yokoyama, Y.; Watanabe, T.; Aoki, C.; et al.; *Heterocycles* 1987, *26*, 875; and Hagen, T. J.; Cook, J.M.; *Tetrahedron Lett.* 1988, *29(20)*, 2421. Step F' of Scheme 50 shows the conversion of the phenol to a fluoro, chloro or bromo derivative. Conversion of the phenol to the fluoro derivative could be carried out according to procedures described in Christe, K.O.; Pavlath, A.E.; *J. Org. Chem.* 1965, *30*, 3170; Murakami, Y.; Aoyama, Y.; Nakanishi, S.; *Chem. Lett.* 1976, 857; Christe, K. O.; Pavlath, A. E.; *J. Org. Chem.* 1965, *30*, 4104; and Christe, K.O.; Pavlath, A.E.; *J. Org. Chem.* 1966, *31*, 559. Conversion of the phenol to the chloro derivative could be carried out according to procedures described in Wright, S.W.; Org. Prep. Proc. Int. 1997, 29(1),

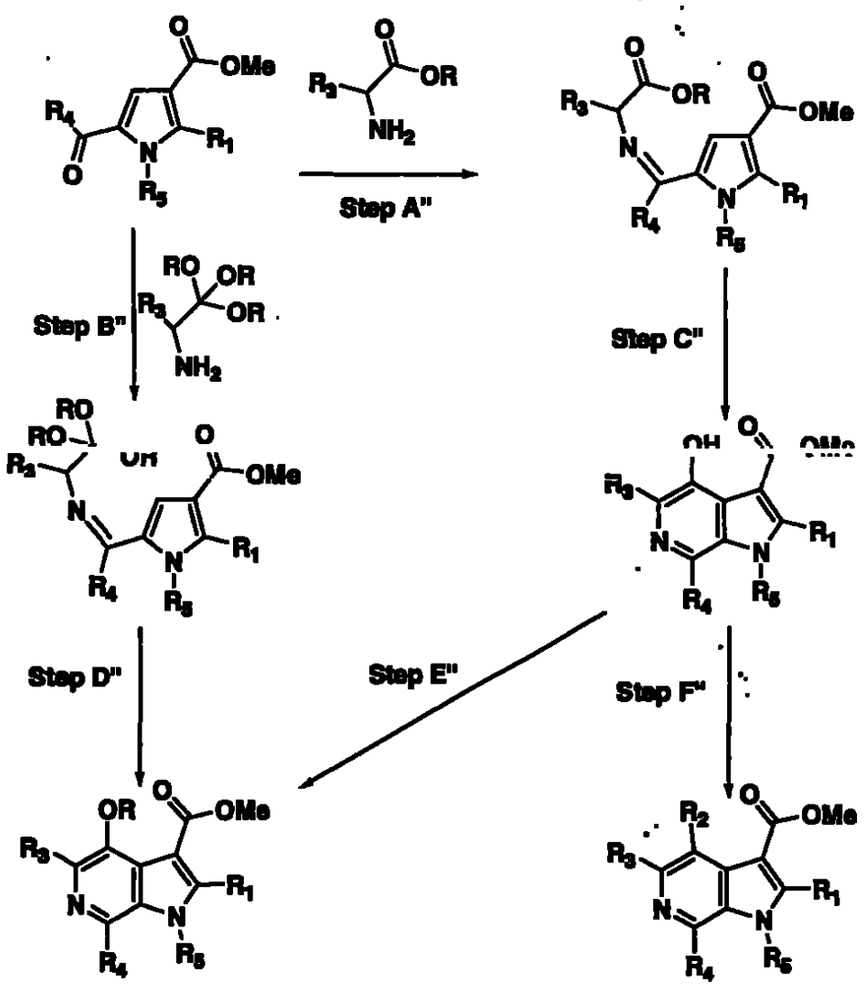
128-131; Hartmann, H.; Schulze, M.; Guenther, R.; *Dyes Pigm* **1991**, *16(2)*, 119-136; Bay, E.; Bak, D. A.; Timony, P. E.; Leone-Bay, A.; J. Org. Chem. **1990**, *55*, 3415; Hoffmann, H.; et al.; *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 523; and Vanallan, J.A.; Reynolds, G.A.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1022. Conversion of the phenol to the bromo derivative may be carried out according to procedures described in Katritzky, A.R.; Li, J.; Stevens, C.V.; Ager, D.J.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26(4)*, 439-444; Judice, J.K.; Keipert, S.J.; Cram, D.J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *17*, 1323-1325; Schaeffer, J.P.; Higgins, J.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1607; Wiley, G.A.; Hershkowitz, R.L.; Rein, R.M.; Chung, B.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 964; and Tayaka, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R.; *Org. Syn.* **1988**, *67*, 20.

Scheme 50



Scheme 51 describes methods for the preparation of azaindole acetic acid derivatives by the same methods employed for the preparation of azaindole oxalic acid derivatives as shown and described in Scheme 50 above. The starting material employed in Scheme 51 could be prepared according to *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7788-7801. Steps A'', B'', C'', D'', and E'' of Scheme 51 could be carried out in the same fashion as previously described for Steps Steps A', B', C', D', and E' of Scheme 50.

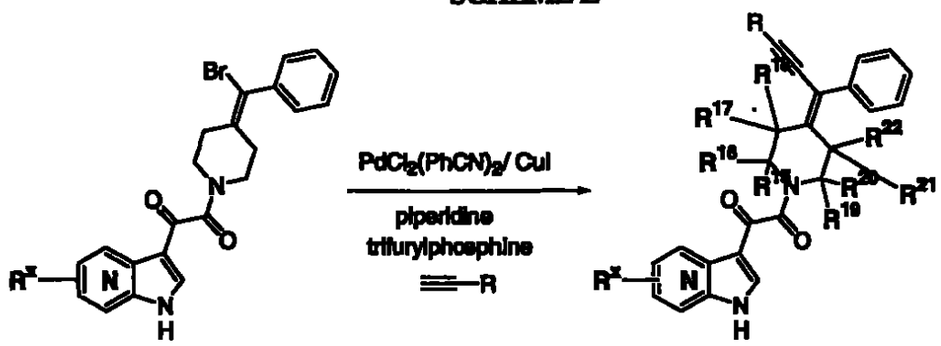
Scheme 51



Scheme Z below shows that alkynes may be installed to form substituent D via a metal mediated coupling to the vinyl halide, or triflate. Usually excess alkyne (2.5eqs are used but stoichiometric ampounts or greater excesses may also be employed). Preferred conditions utilize about .05 to 0.1 eq palladium catalyst

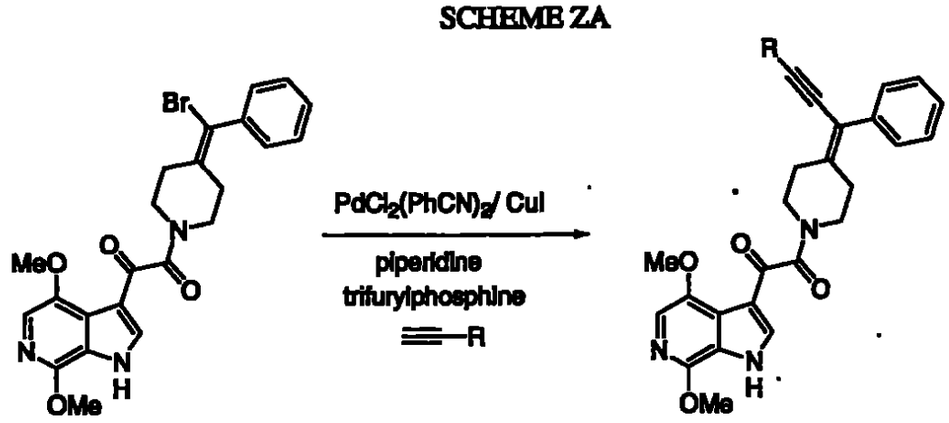
(PdCl2(PhCN)2 and about double the equivalents of CuI relative to catalyst (.1 to 0.2 eqs). The reaction is heated for several hours at a temperature of about 60° C in an amine such as piperidine. Alternatives for running this reaction include using Castro-Stephens conditions in which a primary amine such as for example butylamine, is used with CuI, a Palladium (O) catalyst such as tetrakis triphenylphosphine palladium (O) in an inert solvent such as THF or dioxane.

SCHEME Z



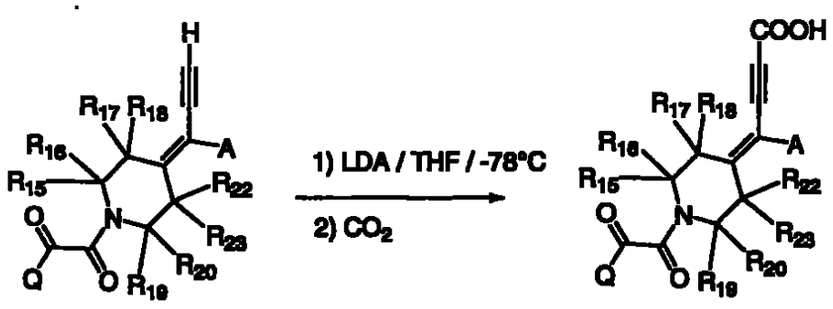
Scheme ZA provides a more specific example of Scheme Z.

SCHEME ZA



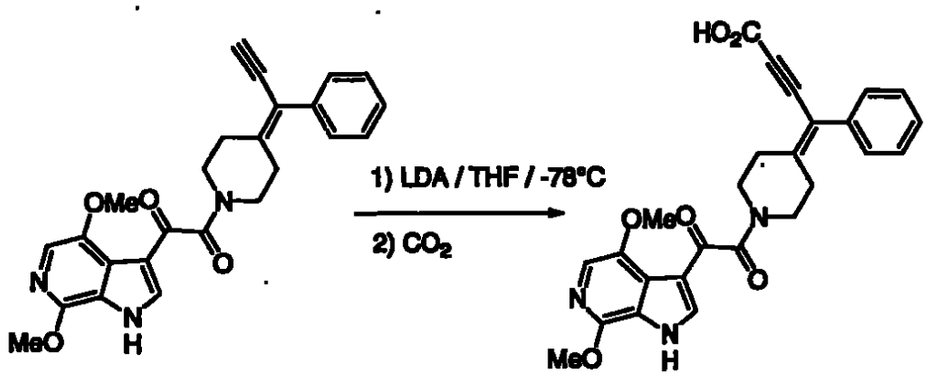
Scheme ZB below shows an example of how the alkyne used to construct D may be functionalized by first deprotonation with a suitable base such as LDA in THF at low temperature and then reaction with a suitable electrophile. Carbon dioxide is in the example shown below to provide an acid but alkyl halides, alkyl cyanoformates, or isocyantes could be used to provide alkyl substitution, esters, or amides respectively.

SCHEME ZB



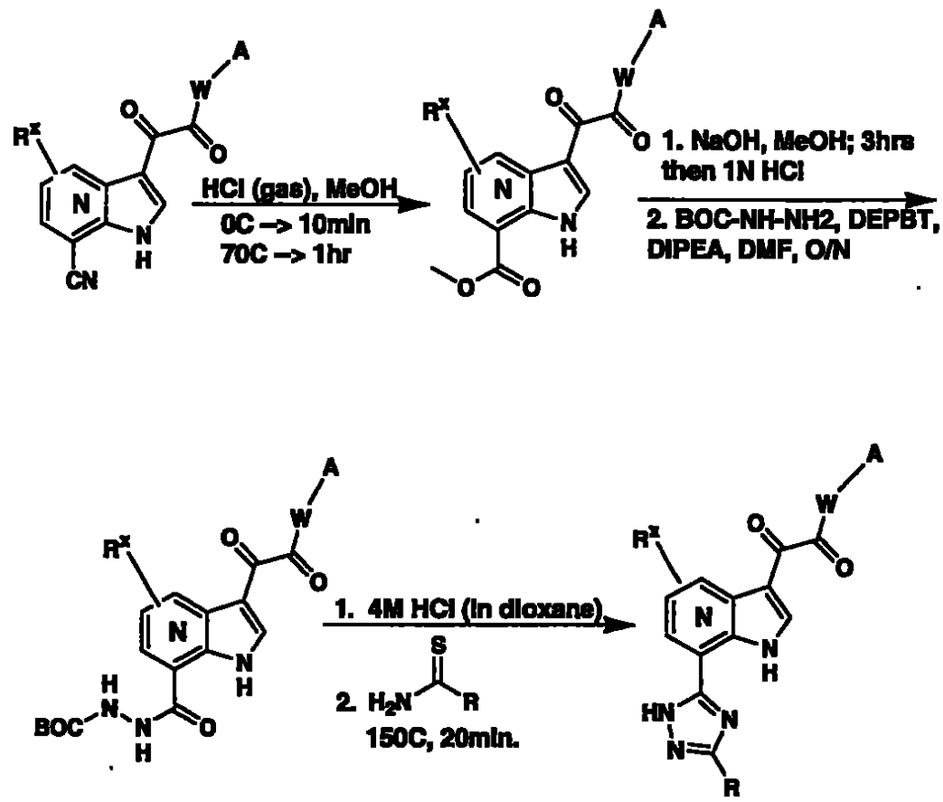
Scheme ZB1 shows a specific example of Scheme ZB.

SCHEME ZB1

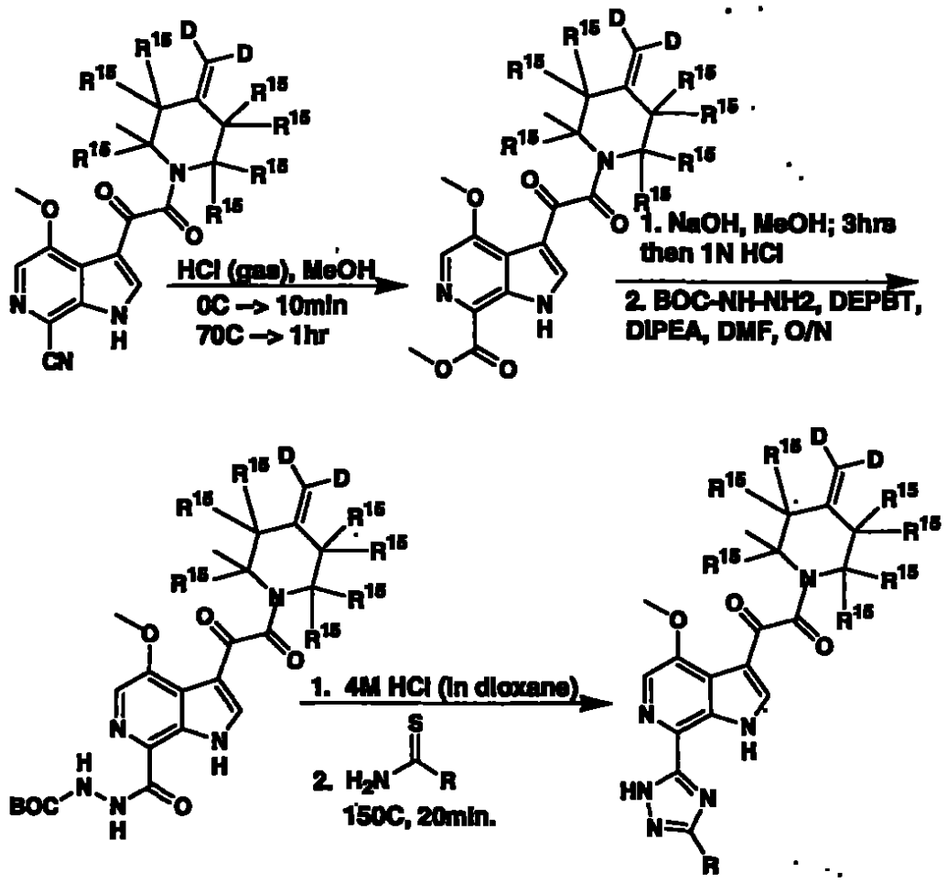


Scheme ZC shows a general scheme for synthesizing C linked triazoles of the compound of formula I.

SCHEME ZC

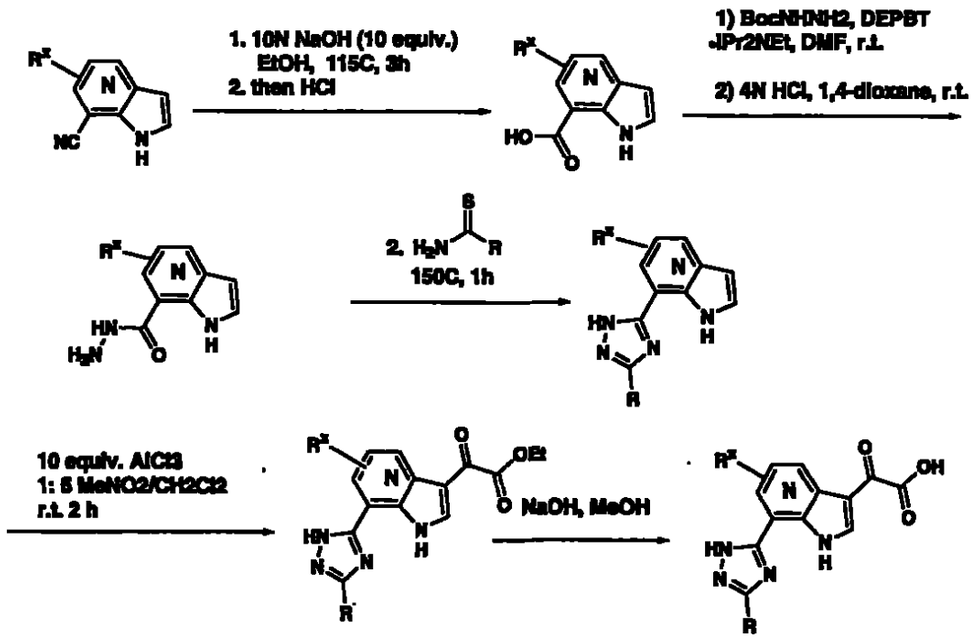


Scheme ZD depicts a more narrow version of Scheme ZC which is meant to provide an example but not be limiting. In both Schemes ZD and ZC, R depicts substituents as described by the claims of the invention which a chemist of normal skill could be used in the reaction sequence. Simple alkyls and the like would for example work well.



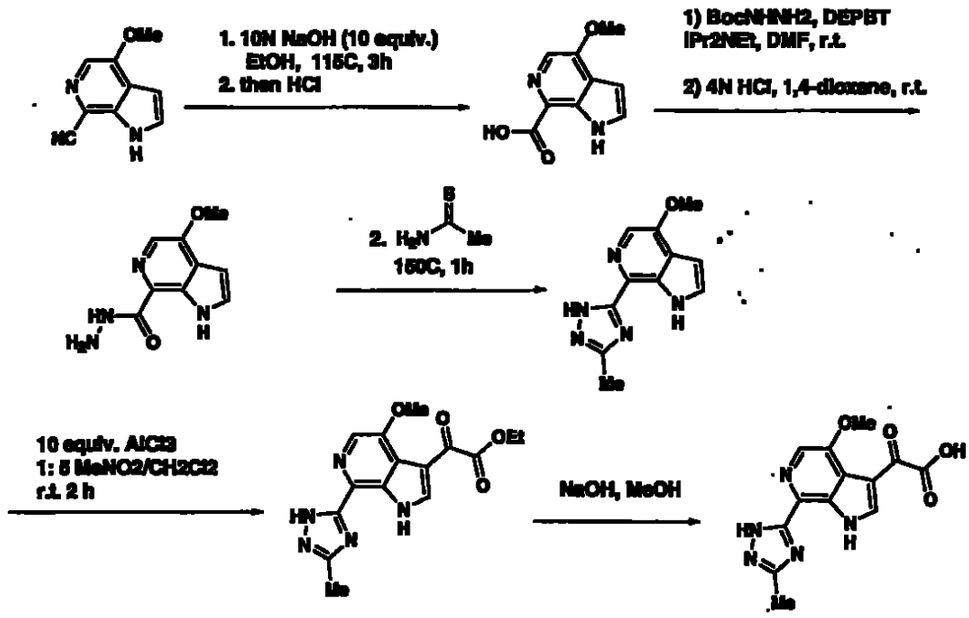
Scheme ZE depicts a method for prpearing C-trizole substituted indoles and azaindoles which can them be coupled to HWA using the standard methodology.

SCHEME ZE



R depicts substitution as described by the claims of the invention.

Scheme ZF provides a more specific example of Scheme ZE for illustration.



Compounds of formula I where R6 is O are prepared from the compounds I where R6 is nothing by stirring them with from 1 to 30 equivalents of a peroxy actic acid such as meta chloroperoxybenzoic acid, trifluoroacetyl peroxybenzoic acid,

fluoroacetic peroxybenzoic acid, or meta nitro peroxy benzoic acid in an inert solvent such as ethyl acetate, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform, THF, or dioxane. Temperatures usually are ambient but for sensitive substrates lower temperatures may be used and in some cases slightly elevated temperatures, up to 50° may be needed to improve reaction rate. Peroxy acetic acid generated in situ from acetic acid and hydrogen peroxide may also find use. Compounds in which R^7 are not H may be prepared from compounds or intermediates where R is H via standard methodology well known to organic chemists ie alkylation with alkyl halides, acylation with acid chlorides or anhydrides, reaction with alkyl chloroformates or with isocyanates or $ClC(O)NR^{11}R^{12}$. In some cases it may be advantageous to use no added base and just a solvent such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform, THF, dioxane, pyridine or DMF .In other cases an alkyl amine base such as triethylamine or diisopropyl ethylamine in a solvent such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform, THF, or dioxane may provide the best reaction. In some cases adding DMAP to the above reactions could prove beneficial. In other cases, deprotoation of the indole NH with sodium hydride, potassium hydride, or lithium bistrimethylsily acetamide in THF, dioxane, or DMF may be needed before adding the desired reagent for generating R^7.

Experimental

Chemistry

All Liquid Chromatography (LC) data were recorded on a Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph using a SPD-10AV UV-Vis detector with Mass Spectrometry (MS) data determined using a Micromass Platform for LC in electrospray mode.

LC/MS Method (i.e., compound identification)

Column A: YMC ODS-A S7 3.0x50 mm column

Column B: PHX-LUNA C18 4.6x30 mm Column

Column C: XTERRA ms C18 4.6x30 mm column

Column D: YMC ODS-A C18 4.6x30 mm column

Column E: YMC ODS-A C18 4.6x33 mm column

Column F: YMC C18 S5 4.6x50 mm column

Column G: XTERRA C18 S7 3.0x50 mm column

Column H: YMC C18 S5 4.6x33 mm column

Column I: YMC ODS-A C18 S7 3.0x50 mm column

Column J: XTERRA C-18 S5 4.6x50mm column

Column K: YMC ODS-A C18 4.6x33mm column

Column L: Xterra MS C18 5uM 4.6x30mm column

Column M: XTERRA MS C-18 7u 4.6x50mm column

Gradient: 100% Solvent A / 0% Solvent B to 0% Solvent A / 100% Solvent B

Gradient time: 2 minutes

Hold time 1 minute

Flow rate: 5 ml/min

Detector Wavelength: 220 nm

Solvent A: 10% MeOH / 90% H_2O / 0.1% Trifluoroacetic Acid

Solvent B: 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% Trifluoroacetic Acid

Compounds purified by preparative HPLC were diluted in methanol (1.2 ml) and purified using the following methods on a Shimadzu LC-10A automated preparative HPLC system.

Preparative HPLC Method (i.e., compound purification)

Purification Method: Initial gradient (40% B, 60% A) ramp to final gradient (100% B, 0% A) over 20 minutes, hold for 3 minutes (100% B, 0% A)

Solvent A: 10% MeOH / 90% H_2O / 0.1% Trifluoroacetic Acid

Solvent B: 10% H_2O / 90% MeOH / 0.1% Trifluoroacetic Acid

Column: YMC C18 S5 20x100 mm column

Detector Wavelength: 220 nm

General and Example Procedures excerpted from Analogous oxoacetyl piperazineamide applications

The procedures described references 93-95 and 106 are applicable example procedures for synthesizing the compounds of formula I in this application and the intermediates used for their syntheais. The following guidelines are illustrative but not limiting.

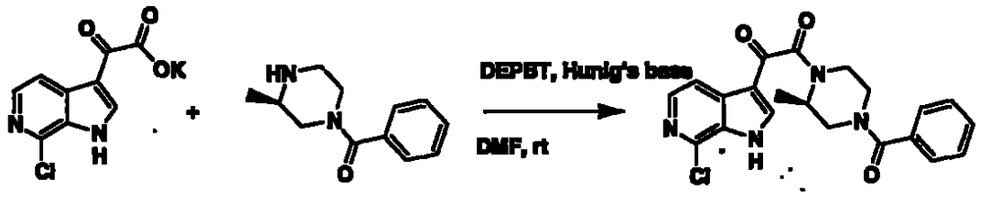
The general Bartoli (vinyl Magnesium bromide) methods for preparing functionalized indoles or azaindoles dexcribed in the applications can be utilized for preparing new indoles or azaindoles from the appropriate nitro aromatics or heteroaromatics for this application. For example, in PCT/US02/00455, the general

procedure for preparing intermediate 2a (7-chloro-6-azaindole) from 2-chloro-3-nitro pyridine can be considered a general procedure illustrating conditions which can be used to prepare azaindoles for this application. This should be obvious since the same class of intermdiates are needed for both inventions. Similarly, the general procedure from the same application to prepare intermediate 3a, Methyl (7-chloro-6azaindol-3-yl) oxoacetate, provides experimental details for carrying our Step B of (Schemes 1-5 in this application) Similarly, the general procedure from the same application to prepare intermediate 4a (Potassium(7-chloro-6azaindol-3-yl) oxoacetate, provides an example of the gneral method for hydrolying oxoacteic esters (Step C of Schemes 1-5) General procedures for carrying out the same steps in the indole series are provided in references 93 and 95. An example Bartoli reaction preparation of a functionalized indole is given in the preparation of intermediate 1 of PCT/US01/20300 where the preparation of 4-fluoro-7-bromo-azaindole is described from 2-fluoro-5-bromonitrobenzene. Subsequent procedures for the preparation of intermediates 2 and 3 describe procedures for adding the alkyl oxoacetate and then for ester hydrolysis to provide the carboxylate salt and then the carboxylic acid after acidification. Thus the chemistry described in the incoprorated previous applications for preparing azaindole and indole intermediates is obviously applicable since the desired compounds are the same.

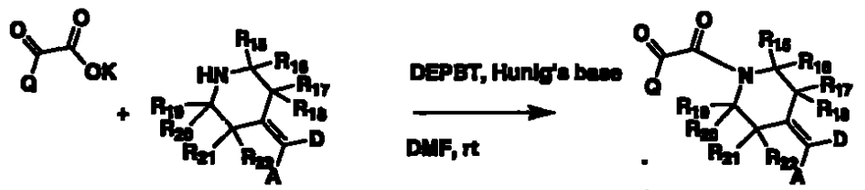
Procedures for carrying out the coupling of the indole or azaindole oxoacetic acids to piperazine amides are described in the references 93-95 and 106. These can also be used as procedures for preparing the piperidine alkenes of this invention by taking the experimental procedures and substituting a piperazine alkene in place of the piperazine amide. This is possible because both groups have a free amine with relatively similar activity and since the other portions of both the piperazine benzamide and the alkenyl piperidine are relatively unreactive to many conditions, they can be installed similarly. For example, the preparation of intermediate 4 of PCT/US01/20300 and the preparation of intermediate 5a of PCT/US02/00455 describe couplings of a piperazine benzamide or methyl piperazine benzamide to an indole or azaindole oxoacetic acid or carboxylate salt respectively. (The acid or salt can be used interchangeably). These same procedures can be used directly for the

preparation of the compounds of this invention by substituting the desired piperidine alkene for the piperazine amides utilized in earlier applications.

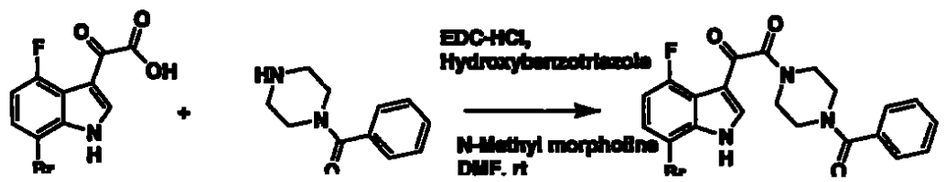
Preparation of intermediate 8a from PCT/US02/00455



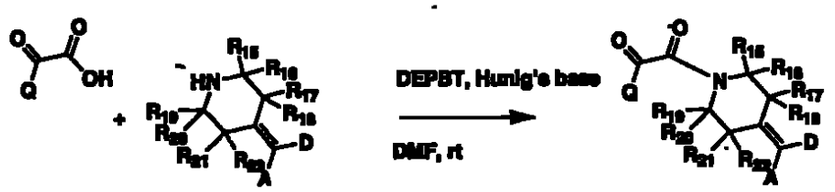
can be used as a procedure for



Preparation of intermediate 4 from PCT/US01/20300



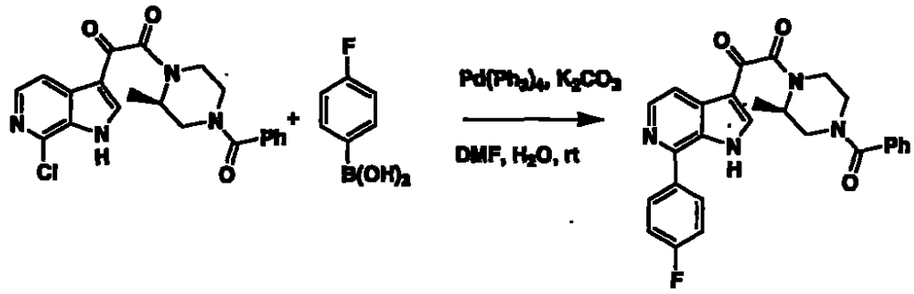
can be used as a procedure for



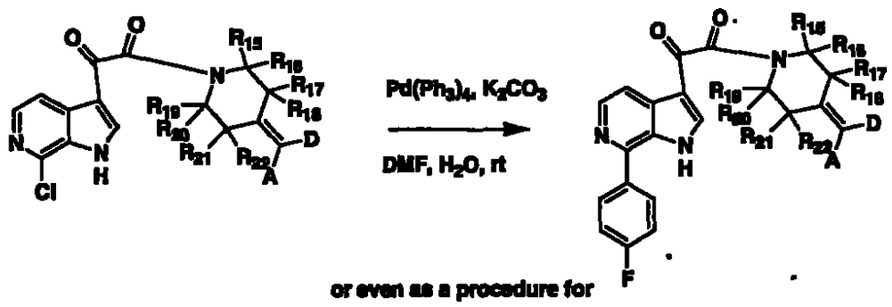
Once attached via a similar amide bond, both the piperazine benzamides and the piperidinyl alkene moieties are relatively inert and thus reaction conditions used for functionalizing indoles or azaindoles in the presence of piperazine benzamides are useful for carrying out the same tranformations in the presence of the piperidine alkenes. Thus the methods and transformations described in references 93-95 and 106 including the experimental procedures which describe methods to functionalize the indole or azaindole moiety in the piperazine amide series are generally applicable for construction and functionalization of the piperidine allkenes of this invention. These same applications describe general methods and specific preparations for

obtaining stannane and boronic acid reagents used for synthesizing the compounds of formula I.

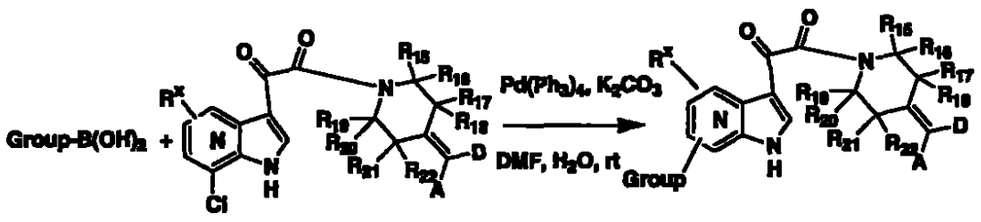
Preparation of Example 1 from PCT/US02/00455
Typical Boron /palladium coupling procedure



can be used as a procedure for



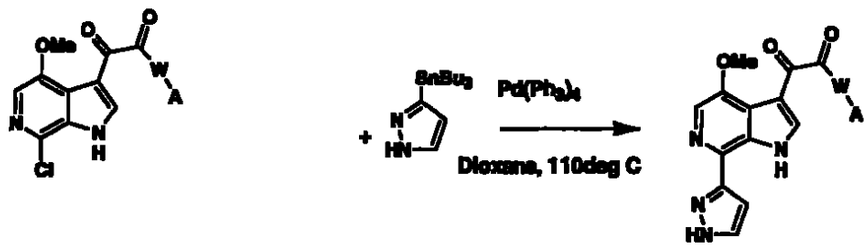
or even as a procedure for



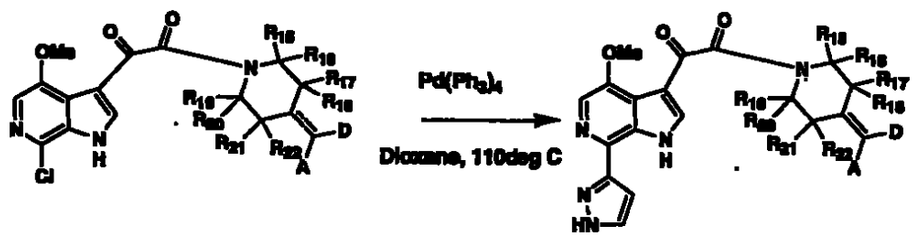
functionalized indole or azaindole

where R^x is as described for Scheme 7

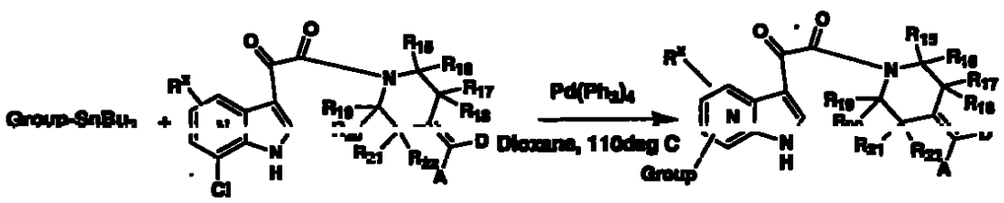
Preparation of Example 39 from PCT/US02/00455
An example of the typical stannane /palladium coupling procedure



can be used as a procedure for



or even as a procedure for



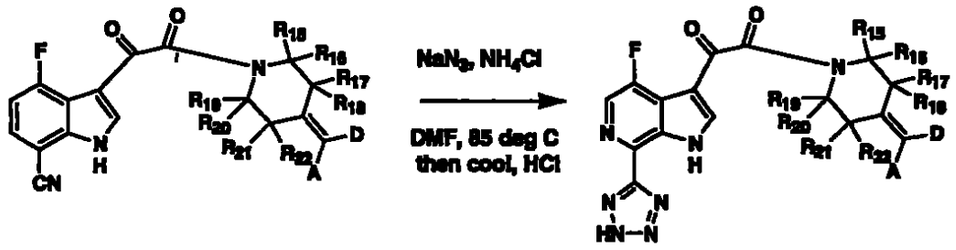
functionalized indole or azaindole

where R^E is as described for Scheme 7

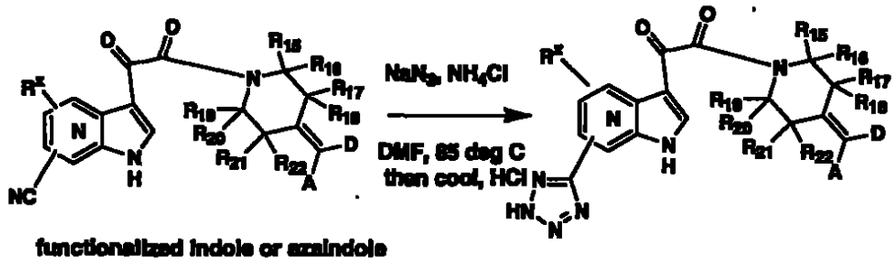
Preparation of Example 20 from PCT/US01/20300
An example to show how functionalization procedures of oxoacetyl piperazine benzamides can be used to carry out similar tranformations in the corresponding piperidine alkanes



can be used as a procedure for



or even as a procedure for



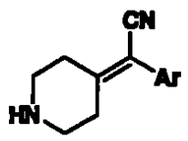
functionalized indole or azaindole

where R^x is as described for Scheme 7

General Procedures and Preparation of Selected Examples:

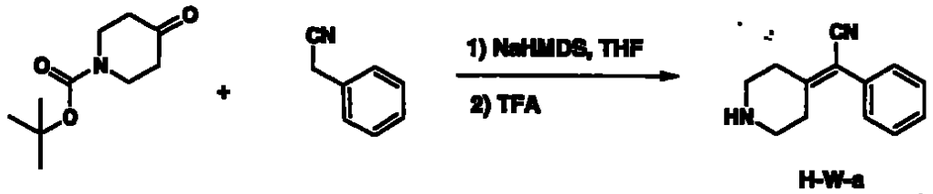
A. General procedure for the preparation of 4-substituted piperidines:

Method I-A: Preparation of intermediates with the following sub-structure



Method Example 1 - Preparation of intermediate H-W-a

(Where H is hydrogen, W corresponds to claim 1 and a is an identifier for the intermediates)

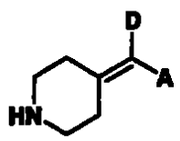


H-W-a

NaHMDS (3 ml, 1M in THF) was added to a solution of 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidone (500 mg) and benzyl cyanide (352 mg) in dry THF (10 ml) at room temperature. The reaction mixture was kept stirring for 12 hours before being quenched with MeOH (2 ml).

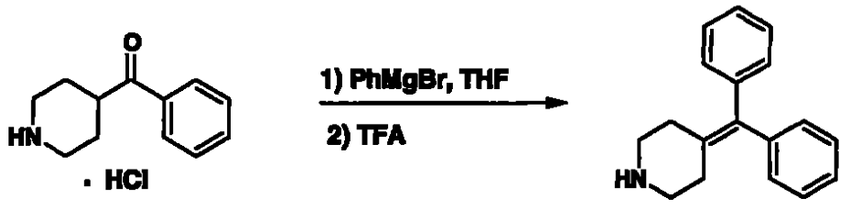
After solvents were removed under vaccum, the residue was charged with 5 ml of TFA and the resulted mixture was stirred for 12 hours. Then, TFA was removed under vaccum and the residue was partitioned between saturated $NaHCO_3$ (20 ml) and EtOAc (10 ml). The aqueous solution was extracted with EtOAc (2 x 10 ml). The combined organic layer was filtered and concentrated to afford a crude product of intermediate H-W-a, which was used in the further reactions without any purification.

Method I-B: Preparation of intermediates with the following sub-structure



D = phenyl or heteroaryl group
A = as defined for compounds of Formula I

Method Example 2 - Preparation of intermediate H-W-b

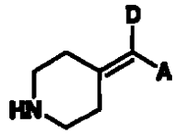


H-W-b

PhMgI (3 ml, 3M in THF) was added to a solution of 4-benzoylpiperidine hydrochloride (200 mg)in dry THF (10 ml) at room temperature. The reaction mixture was kept stirring for 12 hours before being quenched with MeOH (2 ml).

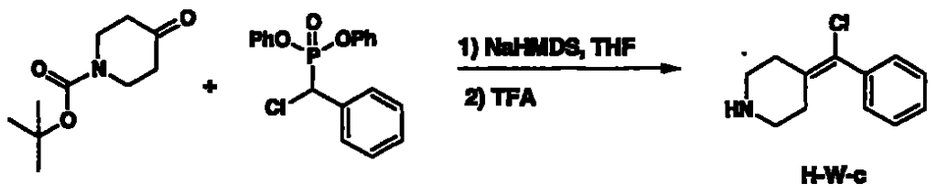
After solvents were removed under vaccum, the residue was charged with 5 ml of TFA and the resulted mixture was stirred for 12 hours. Then, TFA was removed under vaccum and the residue was partitioned between saturated $NaHCO_3$ (20 ml) and EtOAc (10 ml). The aqueous solution was extracted with EtOAc (2 x 10 ml). The combined organic layer was filtered and concentrated to afford a crude product of H-W-b, which was used in the further reactions without any purification.

Method I-C: Preparation of intermediates with the following sub-structure



D = F, Cl, Br
A = as defined for compounds of Formula I

Method Example 3 - Preparation of intermediate H-W-c

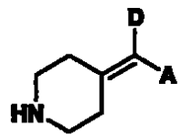


H-W-c

NaHMDS (0.84 ml, 1M in THF) was added to a solution of 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidone (139 mg) and Diphenyl (α-chlorobenzyl)phosphonate (250 mg) in dry THF (10 ml) at room temperature. The reaction mixture was kept stirring for 12 hours before being quenched with MeOH (2 ml).

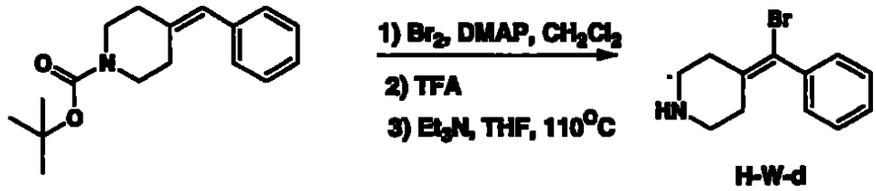
After solvents were removed under vaccum, the residue was charged with 5 ml of TFA and the resulted mixture was stirred for 12 hours. Then, TFA was removed under vaccum and the residue was partitioned between saturated $NaHCO_3$ (20 ml) and EtOAc (10 ml). The aqueous solution was extracted with EtOAc (2 x 10 ml). The combined organic layer was filtered and concentrated to afford a crude product of H-W-c, which was used in the further reactions without any purification.

Method I-D: Preparation of intermediates with the following sub-structure



D = Cl, Br, I
A = as defined for compounds of Formula I

Method Example 4 - Preparation of intermediate H-W-d



H-W-d

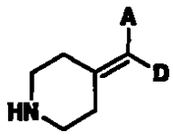
Bromine (0.21 ml) and DMAP (535 mg) was added to a solution of 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidone (1 g) in dry CH_2Cl_2 (50 ml) at room temperature. The reaction mixture was kept stirring for 12 hours before being added with MeOH (2 ml).

After solvents were removed under vaccum, the residue was charged with 20 ml TFA and the resulted mixture was stirred for 12 hours. Then, TFA was removed

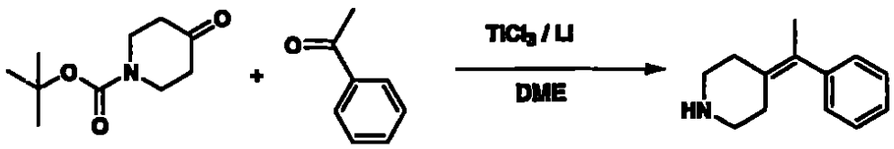
under vaccum and the residue was partitioned between saturated $NaHCO_3$ (50 ml) and EtOAc (20 ml). The aqueous solution was extracted with EtOAc (2 x 20 ml). The combined organic layer was filtered and concentrated to afford a residue.

The residue was then dissolved in a mixed solution of THF (20 ml) and triethylamine (5 ml) in a sealed tube. The mixture was heated up to 110°C for 12 hours. After cooling down, the solvents were removed to afford a crude product of H-W-d, which was used in the further reactions without any purification.

Method I-E: Preparation of intermediates with the following sub-structure via McMurry reactions



Method Example 5 - Preparation of intermediate **H-W-003**



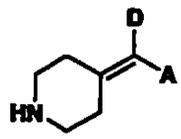
Titanium trichloride (5 g) and DME (60 ml) were added to flask (250 ml) which was filled with nitrogen. Lithium (0.72 g) was etched to brilliance in methanol, quickly washed in petroleum ether, and cut into small pieces directly into the stirred suspension. The mixture was refluxed for three hours.

The black slurry was then cooled to room temperature, and N-Boc-piperidin-4-one (755 mg) and acetophenone (455 mg) dissolved in DME (20ml) were subjected to it. And the resulting mixture was refluxed for 16 hours.

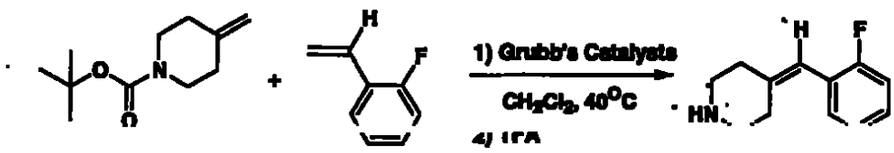
Saturated Na_2CO_3 solution (30 ml) and water (20 ml) were added into the reaction mixture after it cooled down to room temperature. Insolubles were filtered

away. Organic and aqueous layers were separated. The aquous layer was then extracted with methylene chloride (3 x 50 ml) and combined organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$. Removal of solvents provided a residue, which was purified by silica gel column chromatography to afford the desired product H-W-003 (410 mg).

Method I-F: Preparation of intermediates with the following sub-structure via metathesis

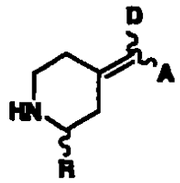


Method Example 6 - Preparation of intermediate H-W-k



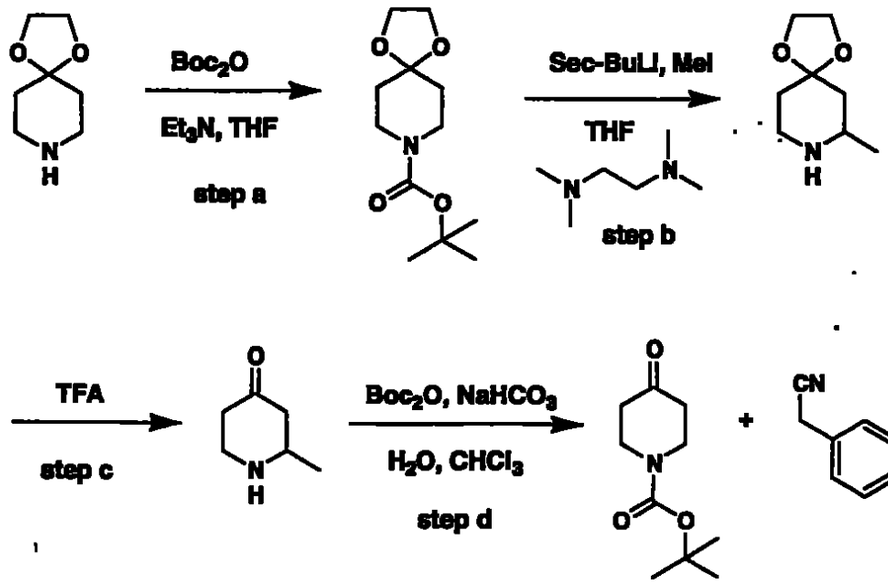
The Grubb's catalyst was added into a solution of N-Boc-4-methylenepiperidine (100 mg) and 1-fluoro-2-vinylbenzene (123 mg) in methylene chloride (10 ml). After the reaction was heated at 40°c for 10 hours, TFA (2 ml) was subjected to the solution at room temperature and the resulting mixture was kept stirring for another 10 hours. Solvents was removed under vaccum to give a residue, which could be purified using Shimadzu automated preparative HPLC System.

Method I-G: Preparation of intermediates with the following sub-structure



78

Method Example - Preparation of intermediate H-W-x



step a

A solutionof di-tert-butyl dicarbonate (80 g) in THF (200 ml) was added dropwise into a solution of 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decane (50 g) and triethylamine (66.8 ml) in THF (500 ml) over one hour. After the reaction was then stirred at room temperature for three hours, solvents were removed under vaccum. The residue was dissolved in EtOAc (600 ml) and the resulting organic solution was washed subsequently with water (300 ml), 5% $NaHCO_3$ (300ml) and brine (300 ml). The organic layer was then dried over $MgSO_4$ and concentrated to provide crude product (93 g) which was carried to step b without purification.

step b

sec-Butyl lithium (1.3M in cyclohexane, 168 ml) was added into a solution of the crude product obtained in step a and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (55.3 ml) in THF (1000 ml) dropwise at -78°C over two hours and MeI (43 ml) was added four hours later at this temperatue. After the reaction was warmed up to room temperature over 12 hours, it was quenched with water (300 ml). The aqueous layer was extracted with ether (3 x 500 ml) and the combined organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated to provided a residue which was purified by silica gel column chromatography to provide the desired compound (42 g).

step c

TFA (132 ml) was added to the product (27 g) obtained in step b at 0°C, followed by an addition of water (3 ml). The reaction mixture was then heated to reflux for 2.5 hours. After solvents were removed under vaccum, the residue was dissolved in EtOAc (30 ml) and ether (60 ml). The suspension was left in a freezer for tow hours. And the final filtration gave 2-methyl-4-piperidone (16.3 g).

step d

A mixture of 2-methyl-4-piperidone (16.3 g), $NaHCO_3$ (9.5 g) and di-tert-butyl dicarbonate (17.4 g) in water (50 ml) and $CHCl_3$ (125 ml) was stirred at room temperature for six hours. 40 ml of water was then added and phases were separated. The aqueous layer was extracted with $CHCl_3$ (4 x 30 ml) and the combined organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated to provided a residue which was purified by silica gel column chromatography to provide the N-Boc-2-methyl-4-piperidone (13.3 g).

step e

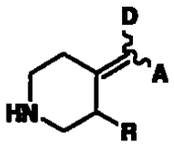
Benzyl cyanide (2.75 g) and N-Boc-2-methyl-4-piperidone (5 g) were added into a solution of KOH (3.52 g) in MeOH (23 ml) and the mixture was stirred at 65°C

for 4.5 hours. Then, solvents were removed under vaccum to provide a residue which was dissolved in EtOAc (200 ml). The organic solution was washed with water and concentrated to gave another residue which was purified by silica gel column chromatography to afforded desired products (5.5 g).

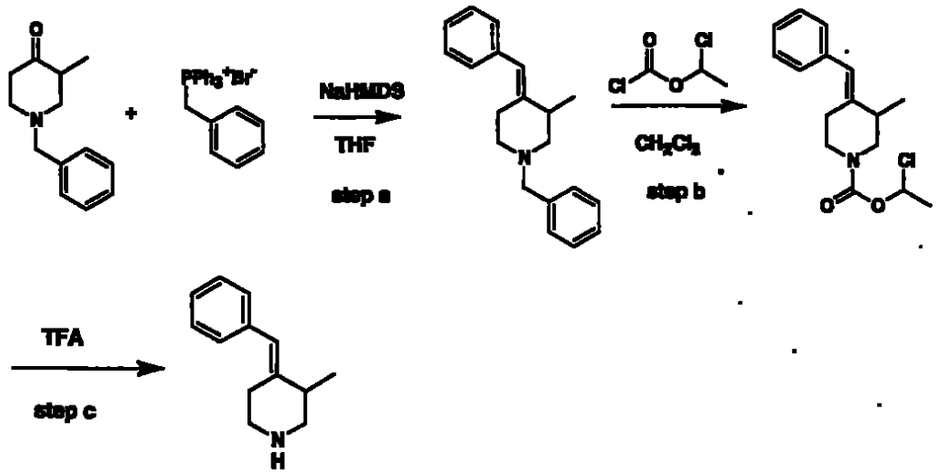
step f

To a stirred solution of the product (5.5 g) obtained in step e in methylene chloride (40 ml) was added TFA (17.6 ml) and the resulting mixture was left stirring at room temperature for two hours before solvents were removed under vaccum. The residue was partitioned between EtOAc (50 ml) and water (50 ml). After pH was adjusted to 10, the aqueous layer was extracted by EtOAc (3 x 30 ml). The Organic layers were combined, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to provided the desired product (2.7 g), which was carried onto the next step with purification.

Method I-H: Preparation of intermediates with the following sub-structure



Method Example 8 - Preparation of intermediate H-W-y



step a

NaHMDS (1M in THF, 6.4 ml) was added into a solution of 1-benzyl-3-methyl-4-piperidone (1 g) and benzyl triphenylphosphonium bromide (2.56 g) in THF at room temperature and the reaction was heated to reflux for 12 hours. After the mixture cooled to room temperature, water (50 ml) and EtOAc (50 ml) were added. Organic and aqueous layers were then separated and aqueous solution was extracted with EtOAc (3 x 50 ml). Organic layers were combined, dried over $MgSO_4$ and concentrated to provided a residue which was carried onto the next step with purification.

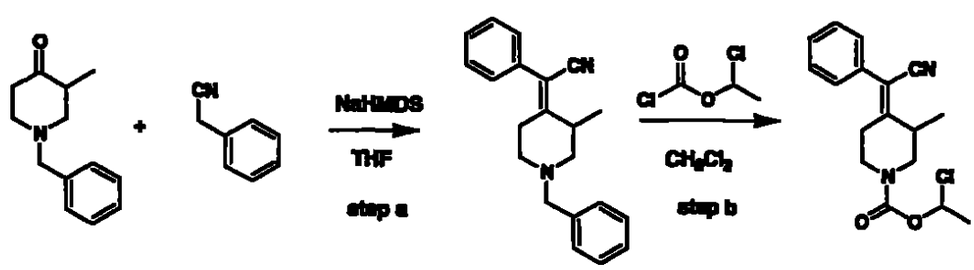
step b

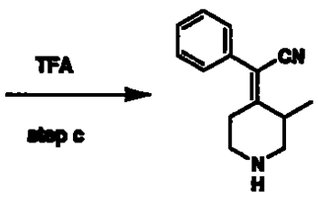
The residue (200 mg) obtained from the previous step was dissovled in a solution of 1-chloroethylchloroformate (1 ml) in methylene chloride (20 ml), and the reaction was refluxed for 12 hours. Removal of solvents under vaccum provided a residue.

step c

The residue obtained in step b was dissolved in TFA (2 ml) at room temperature and the resulting mixture was kept stirring for 12 hours. The following concentration under vaccum afforded a residue which was used in further reactions without purification.

Method Example 9 - Preparation of intermediate H-W-z





step a

NaHMDS (1M in THF, 6.4 ml) was added into a solution of 1-benzyl-3-methyl-4-piperidone (1 g) and benzyl cyanide (0.68 ml) in and, the reaction was stirred at room temperature for 12 hours. After the mixture cooled to room temperature, water (50 ml) and EtOAc (50 ml) were added. Organic and aqueous layers were then separated and aqueous solution was extracted with EtOAc (3 x 50 ml). Organic layers were combined, dried over $MgSO_4$ and concentrated to provided a residue which was carried onto the next step with purification.

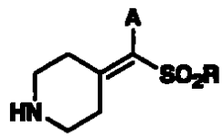
step b

The residue (200 mg) obtained from the previous step was dissovled in a solution of 1-chloroethylchloroformate (1 ml) in methylene chloride (20 ml), and the reaction was refluxed for 12 hours. Removal of solvents under vaccum provided a residue.

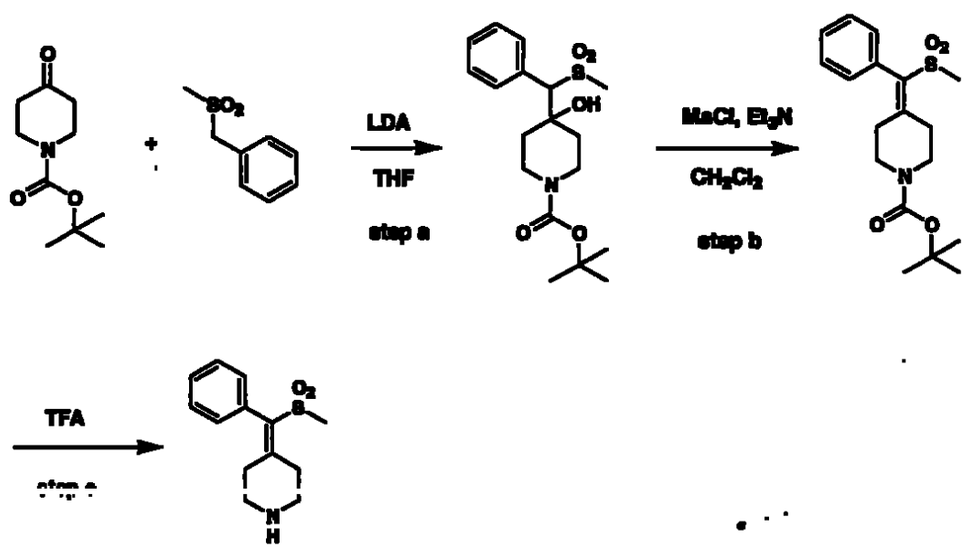
step c

The residue obtained in step b was dissolved in TFA (2 ml) at room temperature and the resulting mixture was kept stirring for 12 hours. The following concentration under vaccum afforded a residue which was used in further reactions without purification.

Method I-I: Preparation of intermediates with the following sub-structure



Method Example 10 - Preparation of intermediate H-W-004



step a

A solution of LDA (2M in THF, 13.8 ml) in THF (20 ml) was added dropwise to a solution of benzyl methyl sulfone (4.27 g) in THF (25 ml) at -30°C. The reaction mixture was stirred at -30°C for one hour before N-Boc-4-piperidone (5 g) in THF (20 ml) was added dropwise. After one and a half hour, the reaction was quenched with 1N HCl (28 ml). The solution was extracted with ether (3 x 100 ml). The combined organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, concentrated to provide a residue which was used in step b without purification.

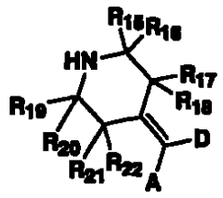
step b

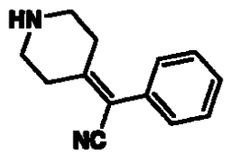
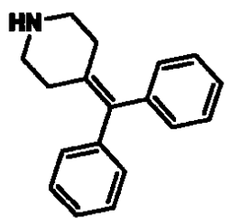
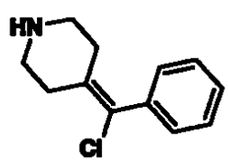
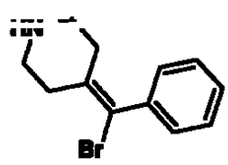
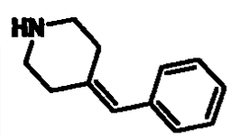
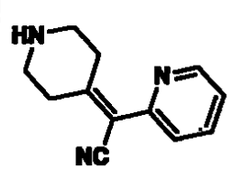
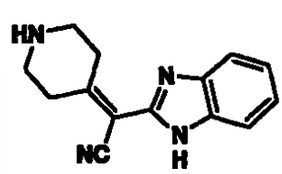
MsCl (8 ml) was added to an ice-cooled solution of the residue obtained in step a and triethylamine (20 ml) in methylene chloride (150 ml) over 15 minutes. The reaction was then heated to reflux for three hours. After solvents were removed under vaccum, saturated NaHCO3 solution (150 ml) was added and aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100 ml). The combined organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, concentrated to provide a residue which was purified by silica gel column chromatography to afforded the desired product (3.1 g).

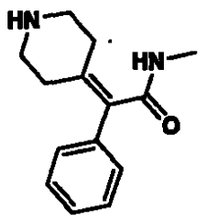
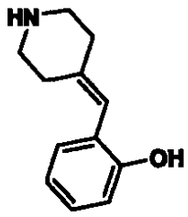
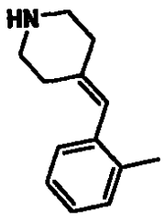
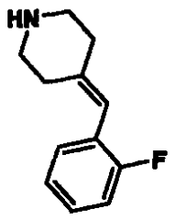
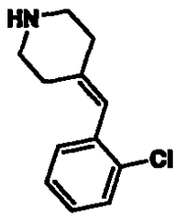
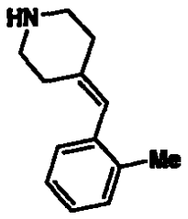
step c

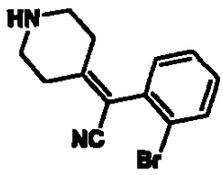
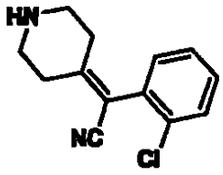
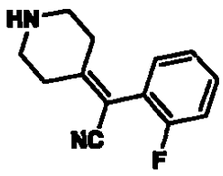
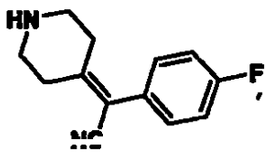
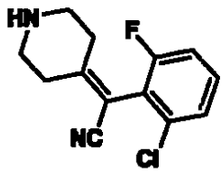
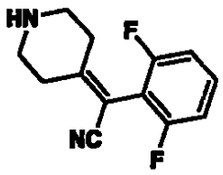
The product obtained in step b (2 g) was dissolved in TFA (10 ml) and the mixture was heated to reflux for one hour. After solvents were removed under vaccum, saturated NaHCO3 solution was added to adjust pH to 8. The aqueous layer was extracted with ether (3 x 50 ml). After pH of water solution was adjust to 10, the aqueous layer was further extracted with methylene chloride (3 x 50 ml). The combine organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, concentrated to provide a residue (1.4 g) which was used in further reactions without purification.

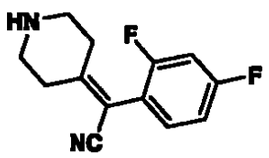
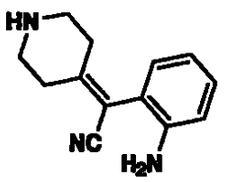
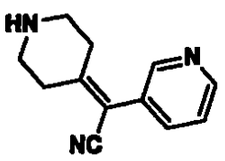
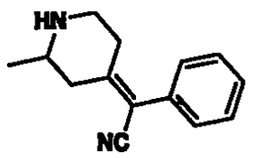
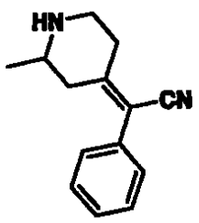
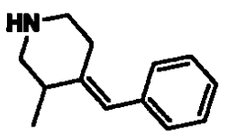
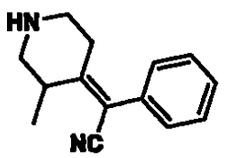
Characterization of the intermediates with the following sub-structure:

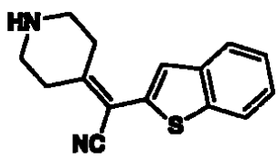
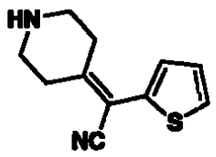
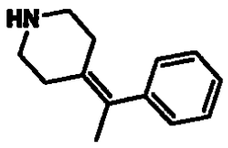
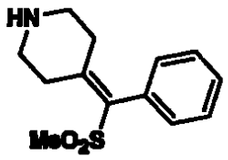


Compd. Number	Structure	Method Used	MS $(M+H)^+$ Calcd.	MS $(M+H)^+$ Observ. And Retention Time
H-W-a		I-A	199.12	199.15 Rf = 0.88 min (column C)
H-W-b		I-B	250.16	250.27 Rf = 1.35 min (column C)
H-W-c		I-C	208.09	208.19 Rf = 1.34 min (column C)
[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible] Rf = 1.31 min (column C)
H-W-e		*		
H-W-f		I-A	200.12	200.11 Rf = 0.41 min (column L)
H-W-g		I-A	239.13	239.11 Rf = 0.60 min (column L)

H-W-h		I-A (LDA used as base)	231.15	231.15 Rf = 0.71 min (column L)
H-W-i		I-C	190.12	190.13 Rf = 0.80 min (column L)
H-W-j		I-C or I-F	188.14	188.18 Rf = 1.18 min (column L)
H-W-k		I-F	192.12	192.17 Rf = 1.03 min (column L)
H-W-l		I-F	208.09	208.13 Rf = 1.18 min (column L)
H-W-m		I-C or I-F	188.14	188.16 Rf = 1.17 min (column L)

H-W-n		I-A	277.03	277.06 Rf = 1.01 min (column L)
H-W-o		I-A	233.08	233.10 Rf = 0.97 min (column L)
H-W-p		I-A	217.11	217.14 Rf = 0.76 min (column L)
H-W-q		I-A	217.11	217.14 Rf = 0.89 min (column L)
H-W-r		I-A	242.13	242.16 Rf = 0.51 min (column L)
H-W-s		I-A	251.08	251.07 Rf = 0.93 min (column L)
H-W-t		I-A	235.10	235.11 Rf = 0.71 min (column L)

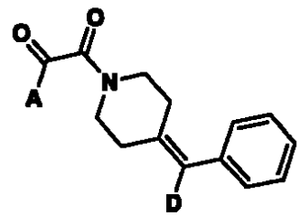
H-W-u		I-A	235.10	235.11 Rf = 0.91 min (column L)
H-W-v		I-A	214.13	214.16 Rf = 0.50 min (column L)
H-W-w		I-A	200.12	200.20 Rf = 0.38 min (column L)
H-W-x	 and 	I-G	213.14	213.24 Rf = 0.83 min (column M)
H-W-y		I-H	188.14	188.12 Rf = 1.15 min (column L)
H-W-z		I-H	213.14	213.14 Rf = 0.97 min (column L)

H-W-001		I-A	255.10	255.09 Rf = 1.13 min (column L)
H-W-002		I-A	205.08	205.12 Rf = 0.74 min (column L)
H-W-003		I-E	188.14	188.38 Rf = 1.59 min (column G)
H-W-004		I-I	252.11	252.20 Rf = 0.53 min (column M)

*The compound was prepared by removing the tBoc protecting group from commercially available N-BOC-4-PHENYLMETHYLENE PIPERIDINE which can be purchased from Arch Corporation, New Brunswick, NJ. Alternatively the preparation of either the free base or hydrochloride salt has been described in the patent literature: Free base: Fujita, Kazuahi; Murata, Shinobu; Kawakami, Hajime.1999, JP 11001481 A2

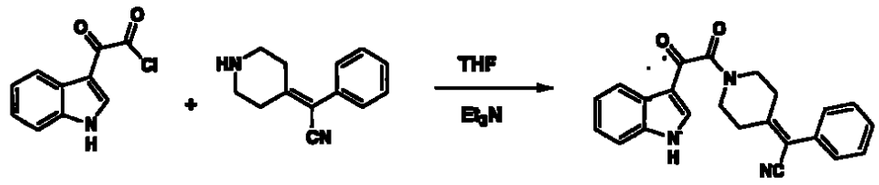
Hydrochloride salt: Kato, Kaneyoshi; Terauchi, Jun; Suzuki, Nobukiro; Takekawa, Shiro. PCT Int. Appl. (2001), WO 0125228 A1.

B. General procedure for the preparation of the final products with the following sub-structure:



Method F-A: Preparation of structures in claim I from acyl chloride

Example 1 - Preparation of compound I-a

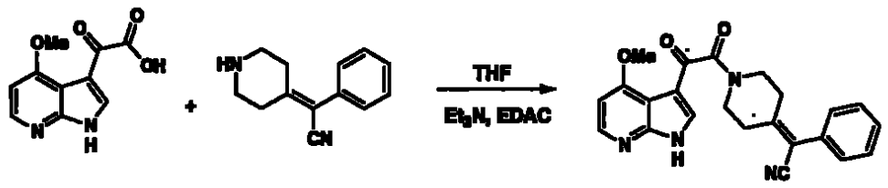


I-a

Intermediate H-W-a (160 mg, crude) and indole-3-glyoxylyl chloride (100 mg) was dissolved in a mixed solution of THF (10 ml) and triethylamine (1 ml). After the reaction was stirred for 11 hours, solvents were removed under vaccum and the residue was purified using Shimadzu automated preparative HPLC System to give compound I-a (6.3 mg).

Method F-B: Preparation of structures in claim I from acid

Example 2 - Preparation of compound I-b

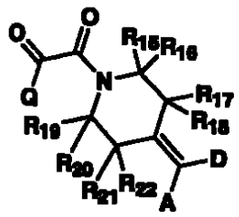


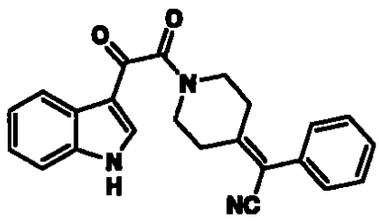
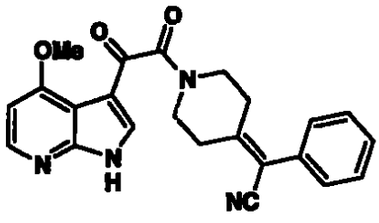
I-b

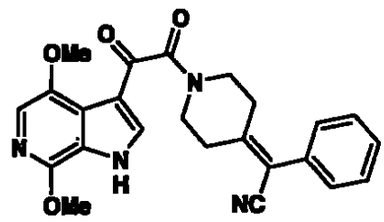
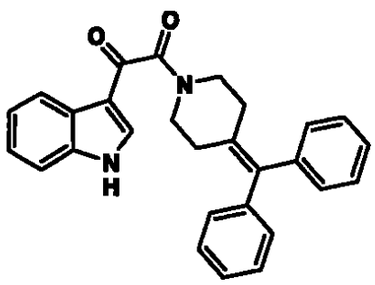
Intermediate H-W-a (235 mg, crude), 7-azaindole-3-glyoxylic acid (200 mg, Wang et al, U.S. 6476034 (WO 01/62255) reference 94) and EDAC (280 mg) was

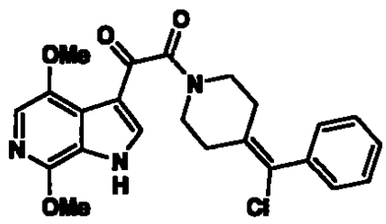
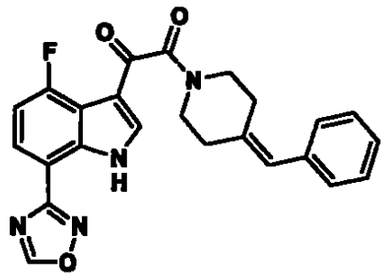
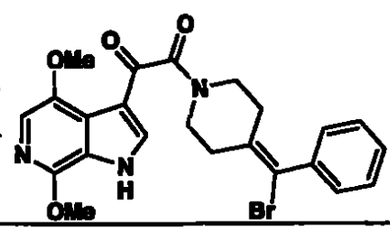
dissolved in a mixed solution of THF (10 ml) and triethylamine (1 ml). After the reaction was stirred for 11 hours, solvents were removed under vaccum and the residue was purified using Shimadzu automated preparative HPLC System to give compound I-b (2.9 mg).

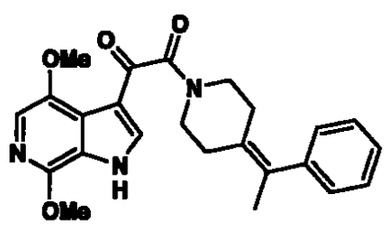
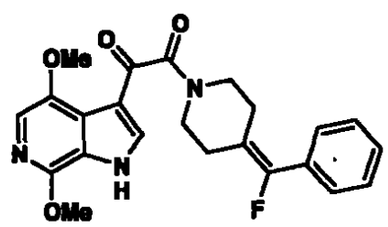
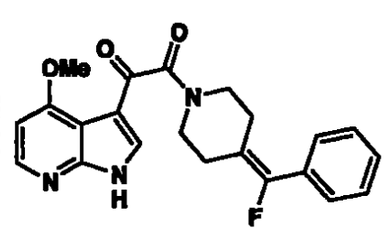
Characterization of the final compounds of formula I with the following formula:

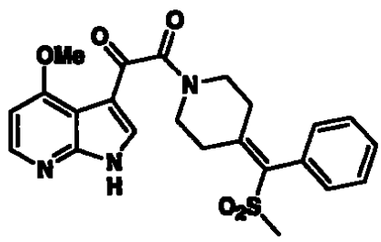
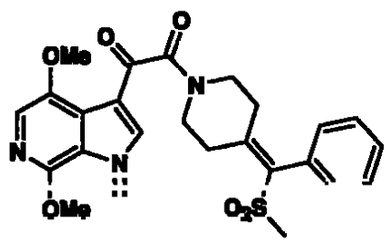
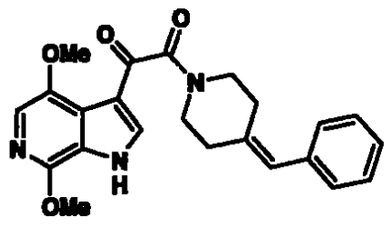
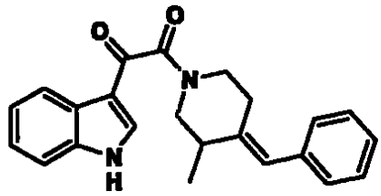


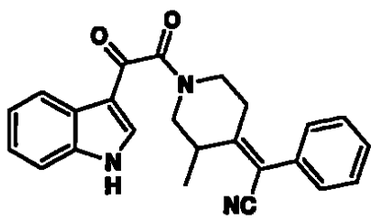
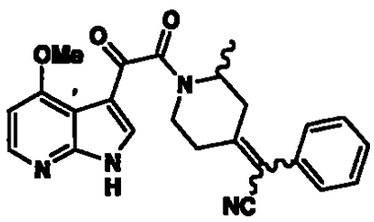
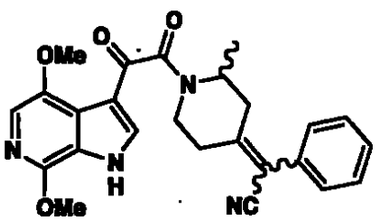
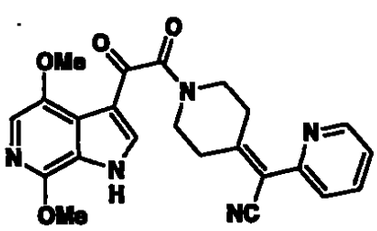
Compd. Number	Structure	Method Used	MS (M+H)⁺ Calcd.	MS (M+H)⁺ Observ. And Retention Time and NMR
Ia Example 1		F-A	370.16	370.33 min Rf = 1.63 min (column C)
Ib Example 2		F-B	401.16	401.23 Rf = 1.40 min (column K) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (m, 2H), 7.44 (m, 5H),

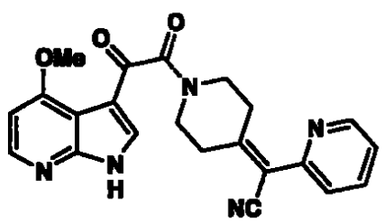
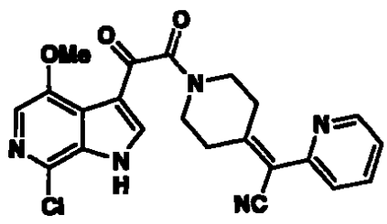
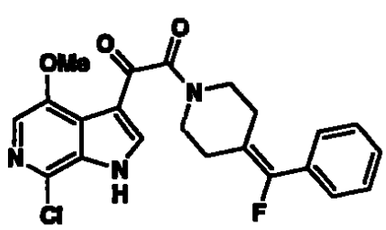
				6.90 (m, 1H), 3.95 (s, 1.5H), 3.93 (s, 1.5H), 3.81 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 3.64, (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 3.54 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 3.37 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 2.87 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 2.72 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 2.55 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 2.44 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz)
Ic Example 3		F-B	431.17	431.12 Rf = 1.57 min (column K)
Id Example 4		F-A	421.19	421.34 Rf = 2.17 min (column J) ^{1}H NMR (500 MHz,) δ8.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.37 – 7.08 (m, 12H), 3.68 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.40 (t,

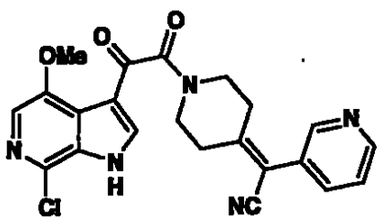
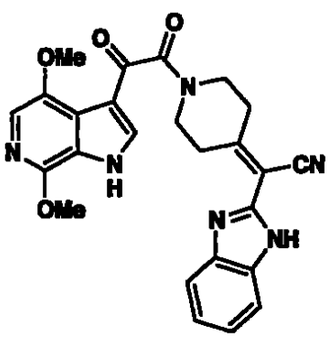
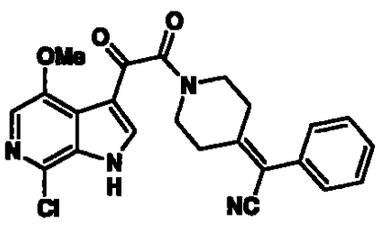
				2H, J = 5.0 Hz), 2.40 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.24 (t, 2H, J = 5.5 Hz)
Ie Example 5		F-B	440.14	440.10 Rf = 1.82 min (column L)
If Example 6		F-A ($^{i}Pr_2NEt$ used, Start% B = 20, Gradien[illegible] 8 min, Flow Rate = 40 ml/min, column Xterra MS C-18 5 uM 30 x 100 mm)	431.44	431.09 Rf = 2.53 min (column G Gradient Time [illegible] Flow Rate = 4 ml/min)
Ig Example 7		F-B	484.09	483.98 Rf = 1.83 min (column L)

Ih Example 8		F-B	420.19	420.17 Rf = 1.74 min (column G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8.18 (ss, 1H), 7.24 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), 3.77 - 2.14 (m, 8H), 1.98 (ss, 3H)
Ii Example 9		F-B	424.17	424.11 Rf = 1.69 min (column G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8.42 (d, 1H, J = 10.0Hz), 7.31 (m, 6H), 4.37 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.76 - 2.38 (m, 8H)
Ij Example 10		F-B	394.16	394.12 Rf = 1.50 min (column G) ^{1}H NMR (500

				MHz, CD_3OD) δ8.50 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.39 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.80 - 2.40 (m, 8H)
Ik Example 11		F-B	454.14	454.09 Rf = 1.50 min (column L)
Il Example 12		F-B	484.15	454.21 Rf = 1.19 min (column L)
Im Example 13		F-B	406.18	406.28 Rf = 1.69 min (column L)
In Example 14		F-B	381.16 $(M+Na)^+$	381.47 Rf = 1.97 min (column C)

Io Example 15		P-B	406.15 (M+Na)$^+$	406.47 Rf = 1.65 min (column C)
Ip Example 16		P-B	415.18	415.12 Rf = 1.38 min (column L)
Iq Example 17		P-B	445.19	445.54 Rf = 1.22 min (column L)
Is Example 18		P-B	432.17	432.10 Rf = 1.10 min (column G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.78 - 2.71 (m, 8H)

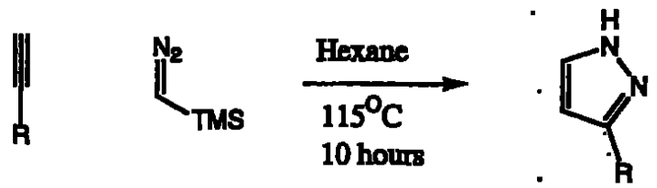
It Example 19		F-B	402.16	402.08 Rf = 0.91 min (column G)
Iu Example 20		F-B	436.12	436.07 Rf = 1.16 min (column G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8.67 (d, 1/2H, J = 7.5Hz), 8.62 (d, 1/2H, J = 7.5Hz), 8.34 (s, 1/2H), 8.31 (s, 1/2H), 8.00 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.63 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 - 2.73 (m, 8H)
Iv Example 21		F-B	428.12	428.05 Rf = 1.72 min (column G)

Iw Example 22		F-B	436.12	436.13 Rf = 0.98 min (column L)
Ix Example 23		F-B	471.18	471.48 Rf = 1.18 min (column C)
Iy Example 24		F-B	435.12	435.13 Rf = 1.54 min (column L)

General procedures for the preparation of pyrazoles

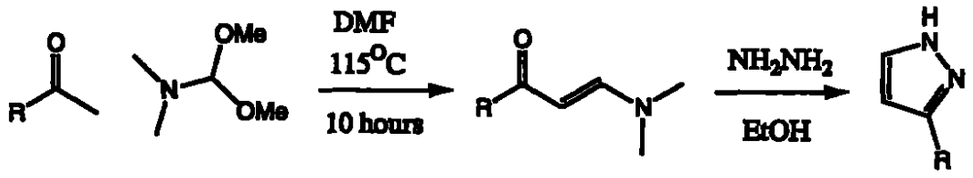
3-Substituted pyrazoles can be prepared *via* the following routes:

Route P-A



Alkyne (1 eq.) was dissolved in a 2M solution of diazomethane (5-10 eq.) in hexane and resulting mixture was heated to 110-115°C for 12 hours. After reaction was quenched with MeOH, removal of solvents provided a residue which was used in the next step without any purification.

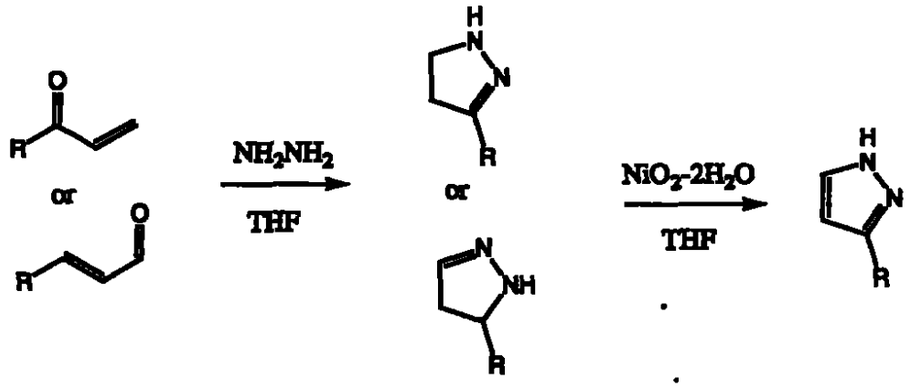
Route P-B



Methyl ketone (1 eq.) was added into a solution of dimethoxy-DMF (5-10 eq.) in DMF and the resulting mixture was heated to 110-115°C for 12 hours. Solvents were then removed under vaccum to provide a residue.

The above residue was mixed with hydrazine (5-10 eq.) in ethanol and the reaction was kept in refluxing for 12 hours. Removal of solvents in vacco gave a residue, which was carried onto further reactions without purification.

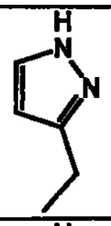
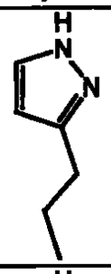
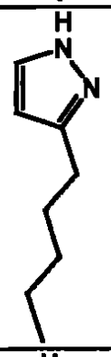
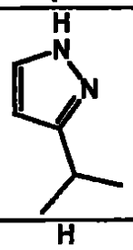
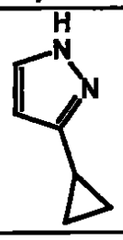
Route P-C

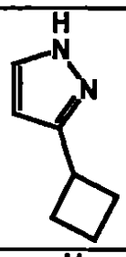
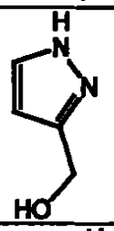
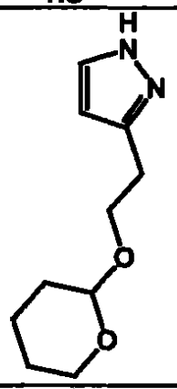
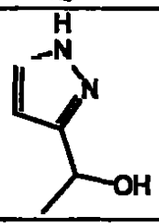
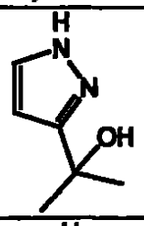
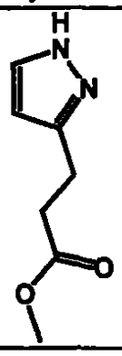


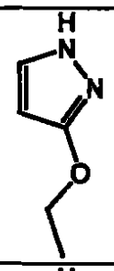
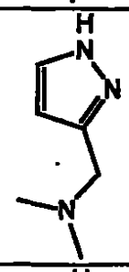
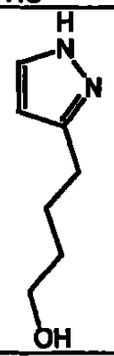
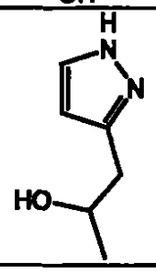
Hydrazine (10-20 eq.) was added into a solution of alkenone or alkenal (1 eq.) in THF and the resulting mixture was heated to 110-115°C for 12 hours. After the mixture cooled down to room temperature, an excess of NiO2-2H2O (5-10 eq.) was then added into the reaction mixture and the reaction was stirred at room temperature

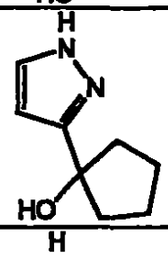
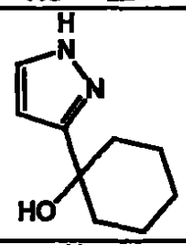
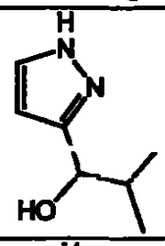
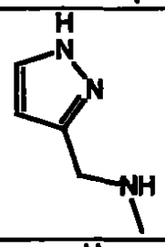
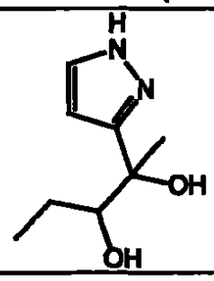
for another 12 hours. Insoluble materials were then filtered away and concentration under vaccum provided a residue that was used in the further reactions without purification.

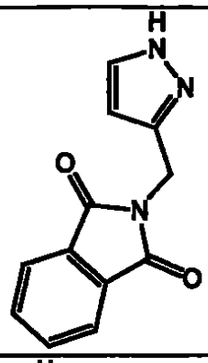
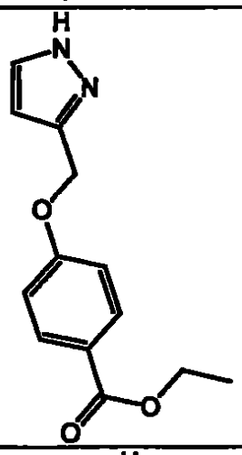
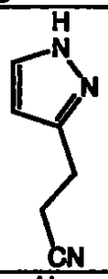
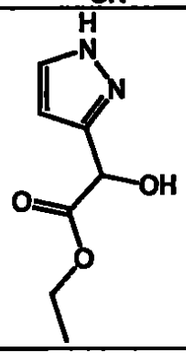
Table XX Preparation of Pyrazoles

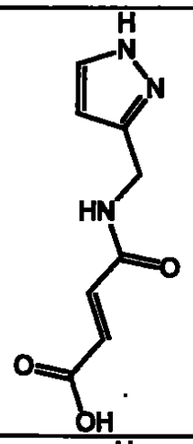
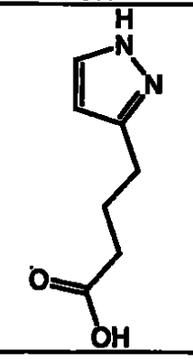
Compound[a]	Structure	Method Used	HPLC R_t (column) / MS $(M+H)^+$ or $(M+Na)^+$
Pyrazole-001		P-A	0.35 min (column L)
Pyrazole-002		P-A	0.59 min (column L)
Pyrazole-003		P-A	1.07 min (column L) / MS $(M+H)^+$: Calc'd 139.12 Found 139.18
Pyrazole-004		P-A, P-B, P-C	0.53 min (column L)
Pyrazole-005		P-B	0.48 min (column L)

Pyrazole-006		P-A	0.63 min (column L)
Pyrazole-007		P-A	0.21 min (cloumn G)
Pyrazole-008		P-A	0.81 min (column L) / MS (M+H)$^+$: Calc'd 197.13 Found 197.18
Pyrazole-009		P-A	
Pyrazole-010		P-A	0.34 min (column L)
Pyrazole-011		P-A	0.47 min (column L) / MS (M+H)$^+$: Calc'd 155.08 Found 155.06

Pyrazole-012		P-A	0.38 min (column G)
Pyrazole-013		P-A	
Pyrazole-014		P-A	
Pyrazole-015		P-A	0.26 min (column L) / MS $(M+Na)^+$: Calc'd 149.07 Found 149.11
Pyrazole-016		P-A	0.31 min (column L) / MS $(M+H)^+$: Calc'd 141.10 Found 141.17
Pyrazole-017		P-A	0.27 min (column L) / MS $(M+Na)^+$: Calc'd 149.07 Found 149.13

Pyrazole-018		P-A	0.22 min (column L)
Pyrazole-019		P-A	0.61 min (column L) / MS $(M+Na)^+$: Calc'd 175.08 Found 175.14
Pyraozle-020		P-A	0.79 min (column L) / MS $(M+Na)^+$: Calc'd 189.10 Found 189.17
Pyrazole-021		P-A	0.59 min (column L) / MS $(M+H)^+$: Calc'd 141.10 Found 141.18
Pyrazole-022		P-A	0.22 (column L)
Pyrazole-023		P-A	0.34 min (column L) / MS $(M+Na)^+$: Calc'd 193.10 Found 193.14

Pyrazole-024		P-A	1.05 min (column L) / MS $(M+H)^+$: Calc'd 228.08 Found 228.14
Pyrazole-025		P-A	1.43 min (column G) / MS $(M+H)^+$: Calc'd 247.11 Found 247.18
Pyrazole-026		P-A	0.25 min (column G)
Pyrazole-027		P-A	0.36 min (column G) / MS $(M+H)^+$: Calc'd 171.08 Found 171.13

Pyrazole-028		P-A	0.93 min (column G)
Pyrazole-029		P-A	0.29 min (column G) / MS $(M+H)^+$: Calc'd 155.08 Found 155.14

General Procedure to Cross-link N-nitrogen of N-containing Heterocycles (e.g., triazole, pyrazole and imidazole, etc) with Azaindole or Indole Halides

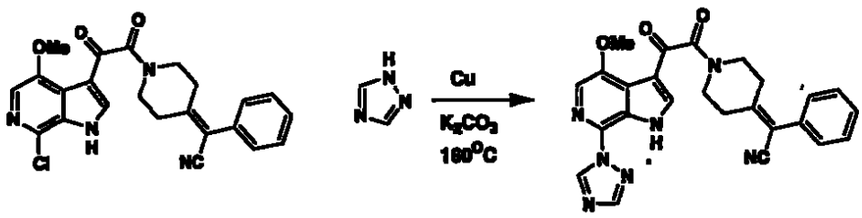
Method G-A: for N-containing heterocycles with melting points lower than or equal to 160°C

Indole or azaindole halide (30 mg, 1 eq.), triazole or pyrazole or imidazole (3 - 20 eq.), Cu (0.1 - 1 eq.) and K_2CO_3 (2 - 5 eq.) were combined in a sealed tube which was degassed before sealed. The mixture was heated to 160°C for 4 - 16 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was added with MeOH (14 ml) and dichloromethane (7 ml). After filteration, the filtrare was concentrated to give a residue which was purified using a Shimadzu automated preparative HPLC System to provide the desired compound.

Method G-B: for N-containing heterocycles with melting points lower or higher than or equal to160°C

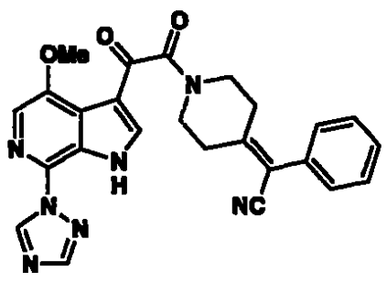
Substituted pyrazole, imidazole or triazole (> 3 eq.) was mixed with an excess of HMDS (> or = 10 eq.) or TMS-Cl (> or = 10eq.). After the resulting mixture was heated up to 140°C for 4 - 16 hours, HMDS or TMS-Cl was removed in vacco and the residue was combined with indole or azaindole halide, under the condition described in Method G-A to provide desired products.

Example 25 Preparation of Product I-N-001



Compound Iy 100 mg), triazole (470 mg), Cu (28 mg.) and K_2CO_3 (60 mg) were combined in a sealed tube which was degassed before sealed. The mixture was heated to 160°C for 6 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was added with MeOH (30 ml) and dichloromethane (20 ml). After filteration, the filtrare was concentrated to give a residue which was purified using a Shimadzu automated preparative HPLC System to provide the desired compound I-N-001 (18 mg).

Characterization of the final compounds of formula I :

Compd. Number	Structure	Method Used	MS (M+H)⁺ Calcd.	MS (M+H)⁺ Observ. And Retention Time and NMR
I-N-001		G-A	468.18	468.41 Rf = 1.74 min (column G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.35 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J = 8.00Hz), 7.42 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 2.56 (m, 8H)

5

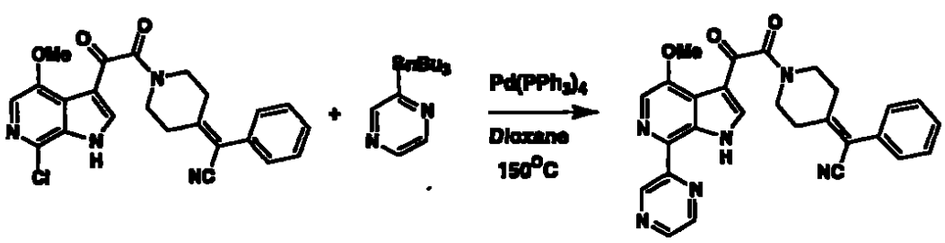
General Procedures to Cross-link Tin or Boronic Agents with Azaindole or Indole Halides (WO-02/062423 published on August 15, 2003)

All the tin or boronic agents described in WO-02/062423 and its continuing-in-part applications are applicable in constructing Formula I defined in this application.

Coupling with Tin agents:

To a sealed tube, indole or azaindole halide (20 mg, 1 eq.), stannyl agent (1 - 2 eq.) and $Pd(Ph_3P)_4$ (0.1 - 1 eq.) were combined in 1.5 ml of dioxane. The reaction was heated at 110-170 °C for 4 - 16 hours hours (it required much shorter time when reaction was run in a microwave reactor. After the mixture cooled down to room temperature, it was poured into 5 ml of water. The solution was extracted with EtOAc (4 x 5 ml). The combined extract was concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified using a Shimadzu automated preparative HPLC System to give the desire compound.

Example 26 Preparation of Example I-C-001

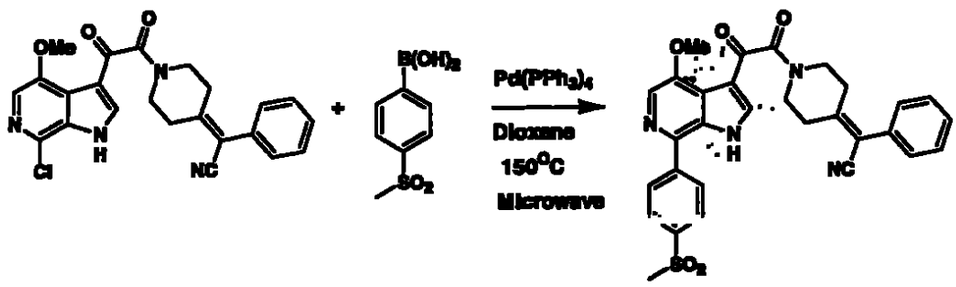


To a sealed tube, compound Iy 41 mg), tri-butyltin pyrazine (55 mg) and $Pd(Ph_3P)_4$ (0.3 eq.) were combined in 3 ml of dioxane. The reaction was heated at 150 °C for 5 hours. After the mixture cooled down to room temperature, it was poured into 5 ml of water. The solution was extracted with EtOAc (4 x 5 mL). The combined extract was concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified using a Shimadzu automated preparative HPLC System to give the desire compound **I-C-001** (6 mg).

Coupling with boronic acids

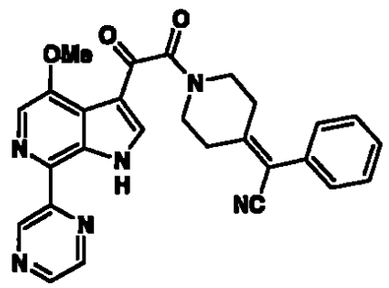
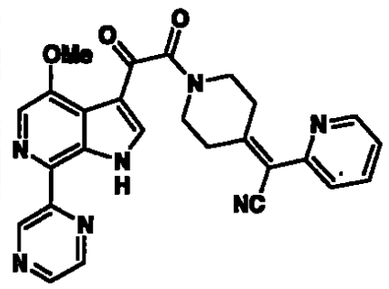
To a sealed tube, indole or azaindole halide (20 mg, 1 eq.), boronic acid (1 - 5 eq.), $Pd(Ph_3P)_4$ (0.1 - 1 eq.) and K_2CO_3 (2 - 5 eq.) were combined in 1.5 ml of DMF or dioxane with or without 1.5 ml of water. The reaction was heated at 110-170 °C for 4 - 16 hours (it required much shorter time when reaction was run in a microwave reactor). After the mixture cooled down to room temperature, it was poured into 20 ml of water. The solution was extracted with EtOAc (4 x 20 ml). The combined extract was concentrated to give a residue which was purified using a Shimadzu automated preparative HPLC System to give the desired product.

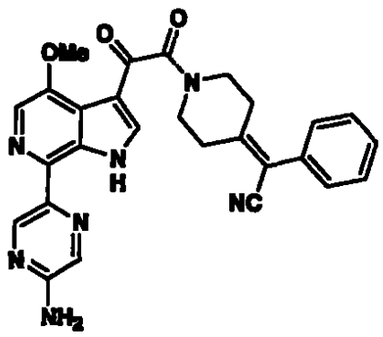
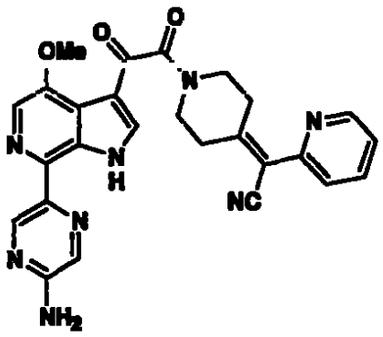
Example 32 Preparation of Example I-C-007

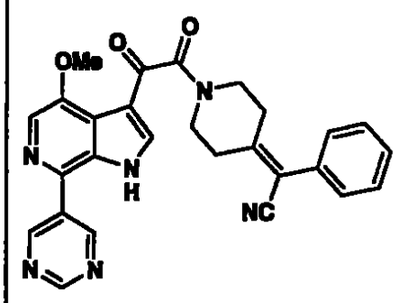
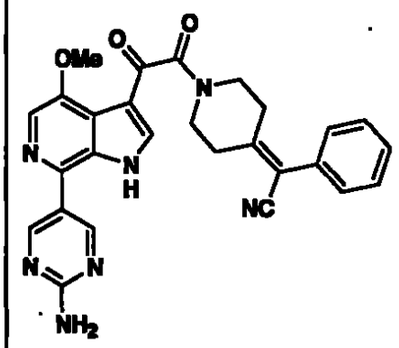
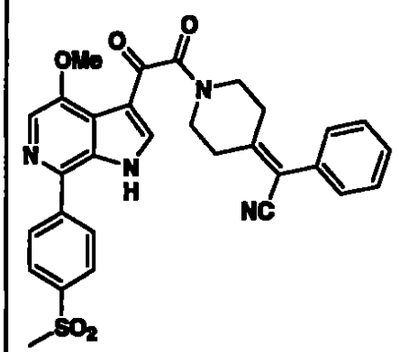


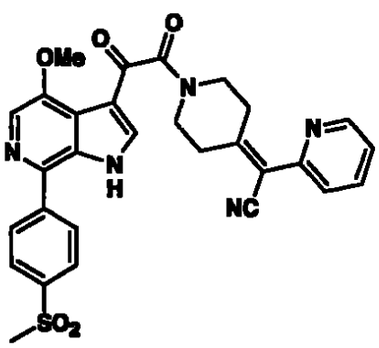
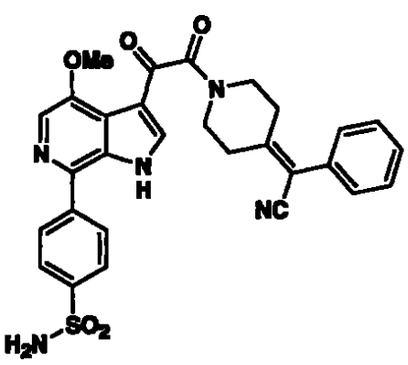
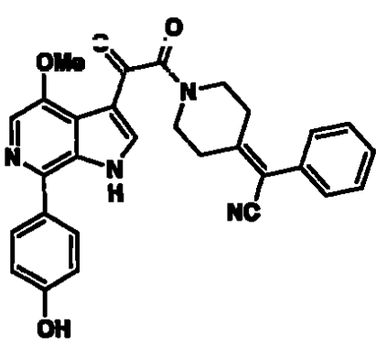
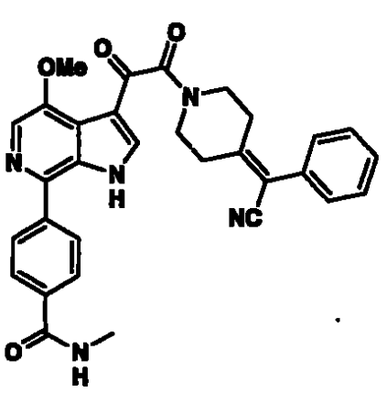
To a sealed tube, compound Iy(30 mg), 4-methylsulfonylphenyl boronic acid (42 mg) and $Pd(Ph_3P)_4$ (0.3 eq.) were combined in 3 ml of dioxane. The reaction was heated at 150 °C in a microwave reactor for 20 minutes. After the mixture cooled down to room temperature, it was poured into 20 ml of water. The solution was extracted with EtOAc (4 x 20 ml). The combined extract was concentrated to give a residue which was purified using a Shimadzu automated preparative HPLC System to give the desired product I-C-007 (5 mg).

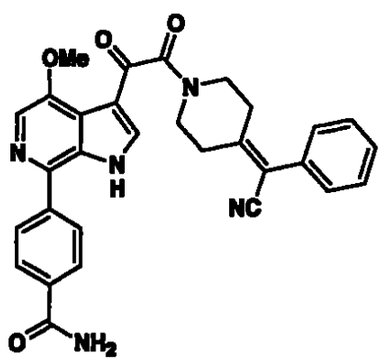
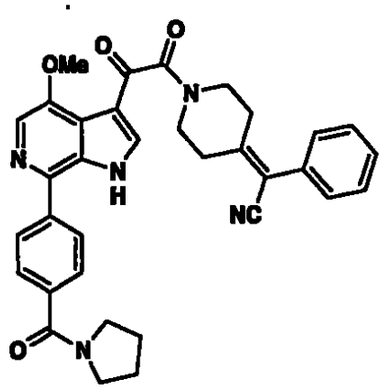
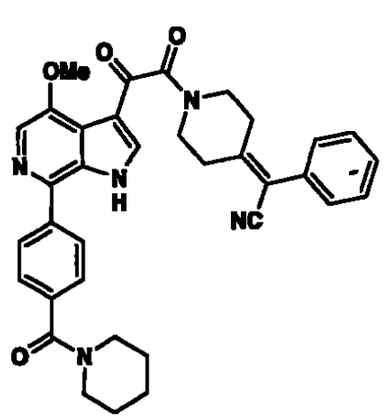
Characterization of the final compounds of formula I:

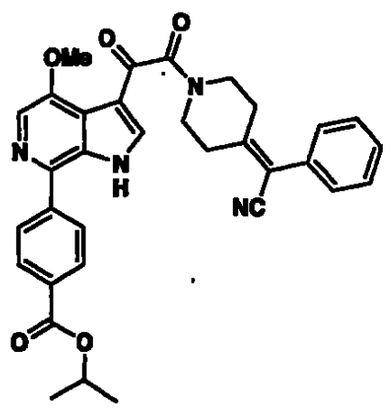
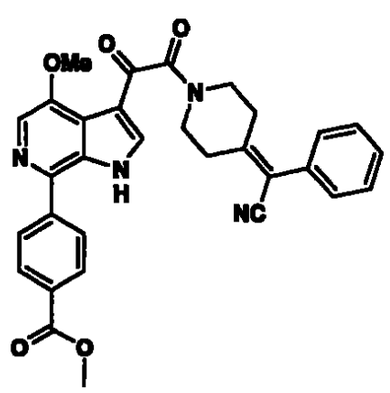
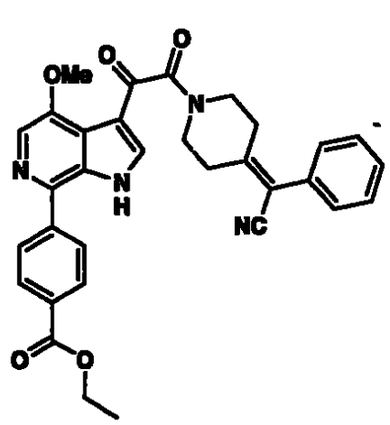
Compd. Number	Structure	MS (M+H)$^+$ Calcd.	MS (M+H)$^+$ Observ. And Retention Time and NMR
I-C-001 Example 26		479.18	479.21 Rf = 1.56 min (column G) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (d, 1H, J = 6.5Hz), 8.58 (m, 2H), 8.20 (d, 1H, J = 8.5Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.30 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 3.96 - 2.60 (m, 8H)
I-C-002 Example 27		480.18	480.14 Rf = 1.25 min (column G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.63 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 1H),

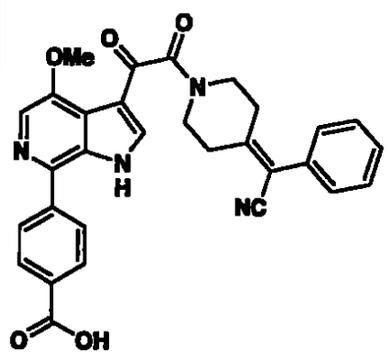
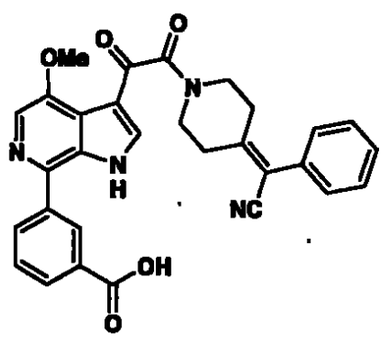
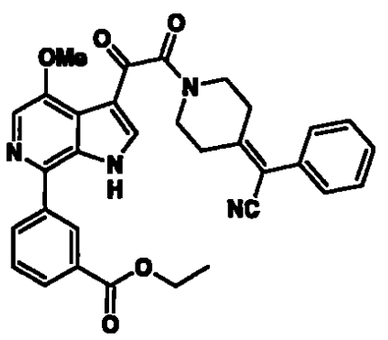
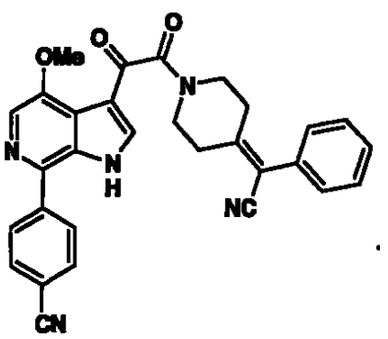
			4.10 (s, 3H), 4.10 - 2.70 (m, 8H)
I-C-003 Example 28		494.19	494.50 Rf = 1.38 min (column C) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.63 (m,1H), 7.60 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98 - 2.79 (m, 8H)
I-C-004 Example 29		495.18	495.41 Rf = 1.20 min (column J) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.63 (m,1H), 7.60 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98 - 2.79 (m, 8H)

I-C-005 Example 30		479.18	479.49 Rf = 1.33 min (column C) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98 - 2.79 (m, 8H)
I-C-006 Example 31		494.19	494.46 Rf = 1.29 min (column C)
I-C-007 Example 32		555.17	555.21 Rf = 1.34 min (column C)

I-C-008 Example 33		556.17	556.18 Rf = 0.99 min (column G)
I-C-009 Example 34		556.17	556.50 Rf = 1.27 min (column C)
I-C-010 Example 35		493.19	493.53 Rf = 1.29 min (column C)
I-C-011 Example 36		534.12	534.57 Rf = 1.31 min (column C)

I-C-012 Example 37		520.20	520.33 Rf = 520.33 min (column L)
I-C-013 Example 38		574.25	574.30 Rf = 1.41 min (column L)
I-C-014 Example 39		588.26	588.38 Rf = 1.46 min (column L)

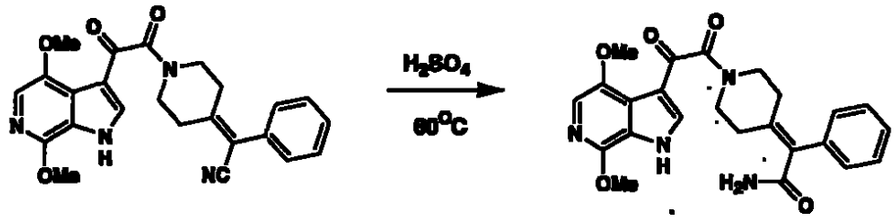
I-C-015 Example 40		563.23	563.31 Rf = 1.53 min (column L)
I-C-016 Example 41		535.20	535.58 Rf = 1.42 min (column C)
I-C-017 Example 42		549.21	549.27 Rf = 1.51 min (column L)

I-C-018 Example 43		521.18	521.51 Rf = 1.36 min (column C)
I-C-019 Example 44		521.18	521.22 Rf = 1.34 min (column L)
I-C-020 Example 45		549.21	549.48 Rf = 1.74 min (column C)
I-C-021 Example 46		502.19	502.20 Rf = 1.37 min (column L)

General procedure for hydrolysis of CN to amide

Nitrile derivative (40mg) was dissolved in 0.1 ml of concentrated H_2SO_4 and reaction was heated to 40 - 100 ^oC for 1 - 12 hours. After the mixture was cooled down to room temperature, it was diluted with water (10 ml) and methanol (10 ml). Saturated solution of $NaHCO_3$ was added to adjust pH to 5. Then, solvents was removed under vaccum to give a residue which was purified using a Shimadzu automated preparative HPLC System to provide the desired compound.

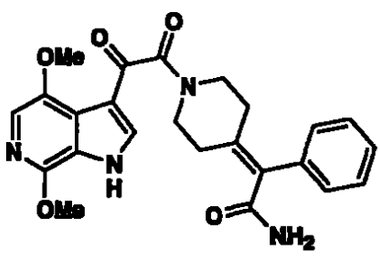
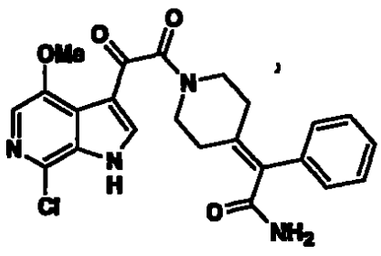
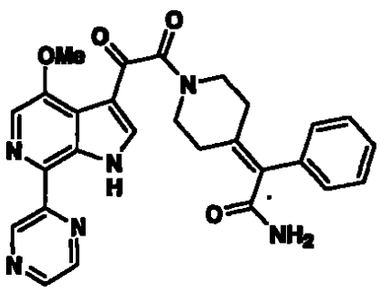
Example 47 Preparation of Example I-A-001



Compound Ic(40mg) was dissolved in 0.1 ml of concentrated H_2SO_4 and reaction was heated to 60 ^oC for three hours. After the mixture was cooled down to room temperature, it was diluted with water (10 ml) and methanol (10 ml). Saturated solution of $NaHCO_3$ was added to adjust pH to 5. Then, solvents was removed under vaccum to give a residue which was purified using a Shimadzu automated preparative HPLC System to provide the desired compound I-A-001 (1.2 mg).

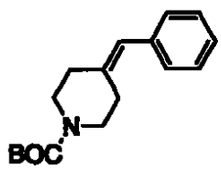
98

Characterization of the final compounds of formula I:

Compd. Number	Structure	MS (M+H)⁺ Calcd.	MS (M+H)⁺ Observ. And Retention Time and NMR
I-A-001 Example 47		449.18	449.52 Rf = 1.31 min (column C)
I-A-002 Example 48		453.13	453.14 Rf = 1.32 min (column G)
I-A-003 Example 49		497.19	497.23 Rf = 1.39 min (column G)

Synthesis of Additional Vinylpiperidine Intermediates

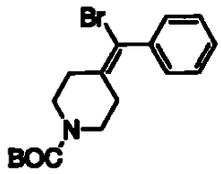
Preparation of 4-(1-Phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



To a suspension of benzyltriphenylphosphonium chloride (2.24 g, 5.76 mmol) was added n-BuLi (2.3M in hexanes, 3.0 mL, 6.9 mmol) at 0°C. The mixture was allowed to stir for 30 min, after which time it had become a deep red solution. To this was added N-Boc-4-piperidone (0.748 g, 6.05 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction was quenched with NH_4Cl and extracted with EtOAc (X2). The combined organic layers were washed, (H_2O, brine) and dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2/hexane-EtOAc, 4:1) to afford the product (1.41 g, 90%) as a colourless liquid which solidified on standing:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.29, (m, 2H), 7.17 – 7.21 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.32 (app t, J = 5.3, 5.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

Preparation of 4-(1-Bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



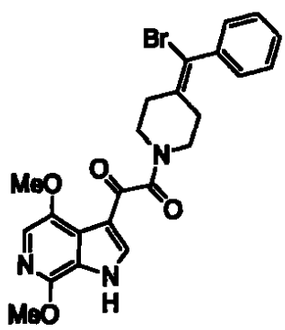
To a solution of 4-(1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (30.0 g, 0.11 mol) in $CHCl_3$ (300 mL) containing K_2CO_3 (22.5 g, 0.16

mol) was added a solution of Br_2 (5.9 mL, 0.16 mol) in $CHCl_3$ (50 mL) at 0°C over 1 h. The mixture was allowed to stir for 1 h at room temperature and then it was diluted with water, the layers were separated and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was dissolved in MeOH (300 mL) and a solution of NaOH (75 g, 1.88 mol) in H_2O (250 mL) was slowly added, followed by another 100 mL of MeOH to maintain homogeneity. The mixture was heated at 40°C for 4 hours and then most of the MeOH was removed *in vacuo* and the mixture was extracted with EtOAc (X3). The combined organic layers were washed, (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2/hexane-EtOAc, 4:1) to afford the product (36.2 g, 94%) as a yellow-orange solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H), 3.56 (app t, J = 5.9, 5.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

Example 48a

Preparation of 1-[4-(1-Bromo-1-phenyl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



A solution of 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 4N HCl-dioxane (10 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The volatiles were then removed in vacuo and the residue was dissolved in $CHCl_3$ (15 mL). To this solution was added 4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid (0.906 g, 3.37 mmol) and Hünig's base (2.40 mL, 13.8 mmol). After 5 min, BOPCl

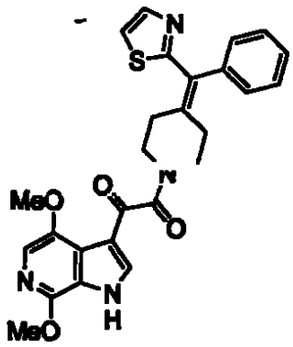
(0.950 g, 3.73 mmol) was added as a solid and the mixture was allowed to stir at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was then adsorbed directly onto silica gel and purified by flash chromatography (SiO_2/EtOAc) to give the title compound (1.101 g, 71%) as a yellow solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.98 (d, J= 14.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J= 12.4, 3.0 Hz, 1H), 7.46–7.28 (m, 6H), 3.97 (d, J= 6.6 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).

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

Example 49a

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(thiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



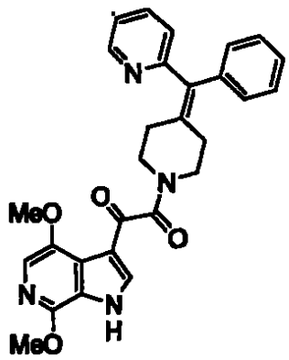
A mixture of 1-[4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione (0.032 g, 0.066 mmol), 2-(tri-n-butylstannyl)thiazole (0.025 g, 0.066 mmol) and bistriphenylphosphinepalladium dichloride (0.001 g, 1 mol%) in THF (4 mL) was heated at 90°C in a sealed tube under Ar for 15 h. The cooled mixture was then diluted with EtOAc, washed (1M KF, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated to give a clear yellow oil. Purification by preparative HPLC afforded the product (0.011 g, 34%) as a white solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (d,J = 11.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J= 3.5, 4.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 7.76 (d, J= 3.1 Hz, 0.5H), 7.44–7.19 (m, 7H), 4.02 (d, J= 4.6 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (app t, 1H), 3.73 (app t. 1H), 3.60 (app t, 1H), 3.47 (app t, 1H), 3.12 (app t, 1H), 3.03 (app t, 1H), 2.41 (app t, 1H), 2.32 (app t, 1H).

LCMS: m/e 489 $(M+H)^+$.

Example 50

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(pyridin-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:

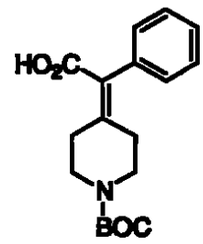


To a solution of 1-[4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione (0.030 g, 0.062 mmole), pyridine-3-boronic acid (0.011 g, 0.093 mmol) in 4 mL of DME was added 2M sodium carbonate (0.12 mL, 0.24 mmol) and EtOH (1 mL) and the resulting mixture was degassed with a stream of Ar bubbles for 10 min. To this mixture was added $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.003 g, 5mol%) and the reaction mixture was heated with stirring at 90°C for 18 h. The cooled mixture was then filtered (C-18 cartridge and 0.45 μm filter), the residue was washed with MeOH and the filtrate was evaporated. Purification of the residual material by preparative HPLC afforded the title compound (0.011 g, 37%) as a light gray solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (s, 1H), 8.50–8.40 (m, 2H), 8.00 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.46–7.18 (m, 6H), 7.12–7.06 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (q, J= 5.1, 5.5 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (m, 2H).

LCMS: m/e 483 $(M+H)^+$.

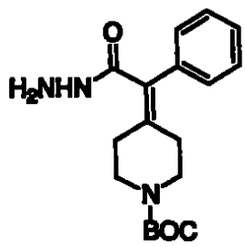
Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-carboxylic acid)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



To a solution of 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (6.85 g, 19.4 mmol) in 50 mL of dry THF was added n-BuLi (1.8M in hexanes, 13.0 mL, 23.4 mmol) at -78°C under Ar. The mixture was allowed to stir for 20 min, after which time CO_2 gas (previously dried by passing through a $CaCl_2$ drying tube) was bubbled through the solution for 30 minutes and then a large excess of solid CO_2 was added. The mixture was allowed to warm to room temperature over 12 h and then it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was washed with EtOAc. The pH of the aqueous phase was adjusted to about 2 with 10% HCl and then it was extracted with EtOAc (X3) and the combined organic phases were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2/ hexane-EtOAc, 4:1) to afford the product (2.49 g, 40%) as a colorless liquid which solidified on standing: ^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.54, (br s, 1H), 7.38–7.34 (m, 3H), 7.18–7.15 (m, 2H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.40–3.37 (m, 2H), 2.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

LCMS: m/e 316 $(M-H)^-$.

Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

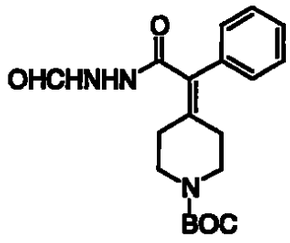


101

A mixture of 4-(1-phenylmethylene-1-carboxylic acid)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.153 g, 0.481 mmol), EDCI (0.113 g, 0.590 mmol), and HOBt (g, 0.602 mmol) in DMF (3 mL) was stirred for 30 min at room temperature and hydrazine hydrate (1.0 mL) was added. Stirring was continued for 12h and then the mixture was poured into water and extracted with EtOAc (X3). The combined organic layers were washed, (H_2O X5, brine) and dried (Na_2SO_4). The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC to give a colorless oil (147 mg, 92%):

LCMS: m/e 330 $(M-H)^-$.

Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(N'-formyl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

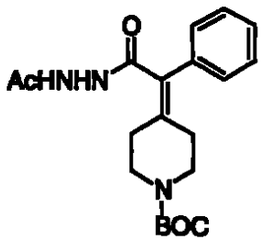


Prepared as per the previous example to give the title compound (52% yield) as a colourless foam:

^{1}Hnmr (400 MHz, CD_3OD) δ 10.09 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41–7.35 (m, 2H), 7.32–7.25 (m, 3H), 3.46 (br m, 2H), 3.32 (br m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.16 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

LCMS: m/e 358 $(M-H)^-$.

Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(N'-acetyl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

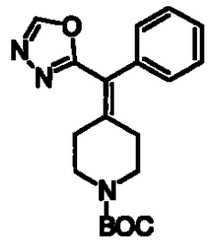


Prepared as per the previous example to give the title compound (45% yield) as a colourless oil:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19-8.12 (m, 1H, br), 7.40–7.21 (m, 5H), 3.93 (s, 1H, br) 3.54 (dd, J= 5.3, 5.6 Hz, 2H), 3.39 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 2H), 2.81 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 2.08 s, 1H), 2.02, 2.01 (s, 3H), 1.45, 1.44 (s, 9H).

LCMS: m/e 372 $(M-H)^-$.

Preparation of 4-[1-Phenylmethylene-1-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

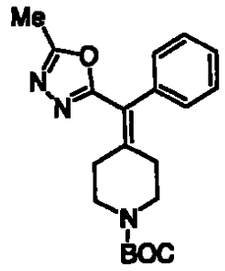


Method A: To a suspension of 4-(1-phenylmethylene-1-(N'-formyl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.106 g, 0.294 mmol) in CH_3CN (2 mL) was added iPr_2NEt (0.30 mL, 1.7 mmol) and PPh_3 (0.137 g, 0.523 mmol), followed after 5 min by hexachloroethane (0.162 g, 0.685 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 4h and then the solvent was removed in vacuo and the residue was partitioned with EtOAc-H_2O. The organic phase was separated and the aqueous phase was re-extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.050 g, 50%) as a colorless solid:

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.41–7.36 (m, 3 H), 7.18–7.16 (m, 2H), 3.59 (dd, J= 5.6, 5.8 Hz, 2H), 3.43 (dd, J= 5.5, 5.9 Hz, 2H), 2.91 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 2H), 2.31 (dd, J= 5.8, 5.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

LCMS: m/e 342 $(M+H)^+$.

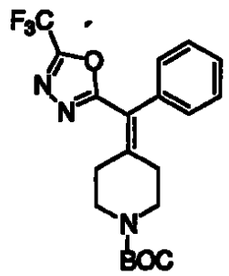
Preparation of 4-[1-Phenylmethylene-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



Method B: To a solution of 4-(1-phenylmethylene-1-carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.056 g, 0.169 mmol) and iPr_2NEt (0.20 mL, 1.16 mmol) in CH_3CN (1 mL) was added acetic anhydride (0.02 mL, 0.212 mmol) and the mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h. To this mixture was then added PPh_3 (0.182 g, 0.694 mmol), followed by hexachloroethane (0.093 g, 0.394 mmol). The mixture was allowed to stir for 12 h and then it was worked up and purified as in Method A above to give the title compound (0.040 g, 64%)as a colorless solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44–7.34 (m, 3H), 7.39–7.23 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 2.85 (br m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (m, 2H).

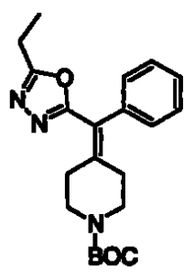
Preparation of 4-[1-Phenylmethylene-1-(5-trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



Prepared according to method B to give the title compound (77% yield) as a colourless solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.37 (m, 3H), 7.18–7.16 (m, 2H), 3.61 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.92 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 9.42 (s, 9H).

Preparation of 4-[1-Phenylmethylene-1-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



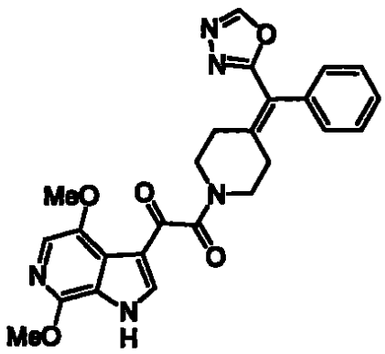
Prepared according to method B and purified by flash chromatography (SiO_2/ EtOAc-hexane, 1:1) to give the title compound (68% yield) as a colourless solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43–7.36 (m, 3H), 7.21–7.19 (m, 2H), 3.61 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.88 (dd, J= 5.6, 6.0 Hz, 2H) 2.81 (q, J= 7.6 Hz, 2 H), 2.33 (dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 2H), 1.49 (s 9H), 1.33 (t, J= 7.6 Hz, 3H).

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

Example 51

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



General Method: A solution of 4-[1-phenylmethylene-1-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.050 g, 0.148 mmol) in dry CH_2Cl_2

(1 mL) was treated with TFA (0.25 mL). After stirring the mixture for 1 h, the solvent was evaporated in vacuo and the residue was dissolved in $CHCl_3$. To this mixture was added 4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yloxoacetic acid (0.044 g, 0.163 mmol), iPr_2NEt (0.10 mL, 0.57 mmol) and then BOPCl (0.049 g, 0.193 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for 6 h and then the solvent was removed in vacuo. The residue was partitioned with EtOAc- H_2O, the organic phase was separated and the aqueous phase was re-extracted with EtOAc (2x). The combined organic layers were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.015 g, 21%) as a colorless solid:

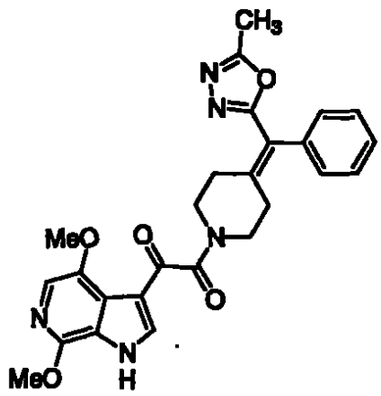
^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (br s, 1H), 8.32, 8.28 (s, 1H), 7.96, 7.93 (s, 1H), 7.45–7.32 (m, 4H), 7.21–7.14 (m, 2H), 3.99, 3.98 (s, 3H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J= 5.2, 5.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, J= 5.3, 5.8 Hz, 1H), 3.09 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 3.02 (dd, J= 5.6, 5.8 Hz, 1H), 2.50 (dd , J= 6.1, 5.8 Hz, 2H), 2.41 (dd, J= 5.9, 5.5 Hz, 2H).

LCMS: m/e 474 $(M+H)^+$.

Compounds in Examples 52-68 were prepared by an analogous procedure to that of Example 51.

Example 52

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione.



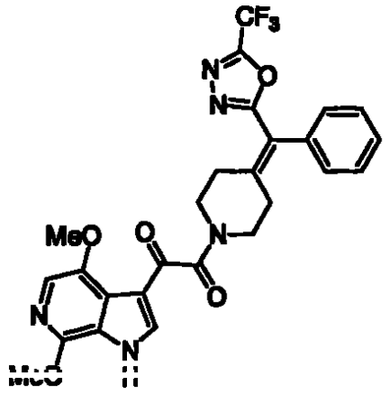
Prepared as a colourless solid (33% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.5 (br s, 1H), 7.94, 7.91 (s, 1H), 7.40–7.30 (m, 4H), 7.20–7.13 (m, 2H), 3.96, 3.95 (s, 3H), 3.90–3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 5.9, 6.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 5.6, 5.8 Hz, 1H), 3.44 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.02 (t, J= 5.8 Hz, 1H), (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 1H), 2.45–2.48 (m, 1H), 2.46, 2.43 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 5.6, 5.8 Hz, 1H).

LCMS: m/e 488 $(M+H)^+$.

Example 53

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione.

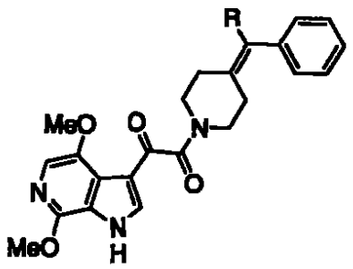


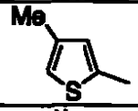
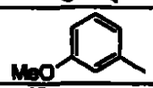
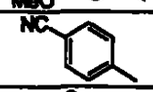
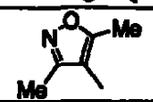
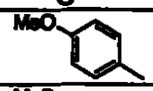
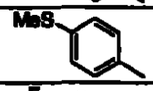
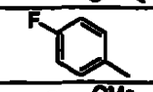
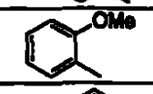
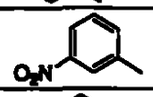
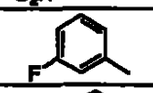
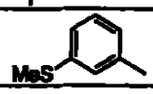
Prepared according to the general method as a light yellow solid (77% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (br s, 1H), 8.03, 8.02 (s, 1H), 7.47–7.34 (m, 4H), 7.21–7.14 (m, 2H), 4.04, 4.03 (s, 3H), 3.93–3.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.50 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J= 5.6, 6.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J= 5.6, 6.0 Hz, 1H), 2.51 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.44 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H).

LCMS: m/e 542 $(M+H)^+$.

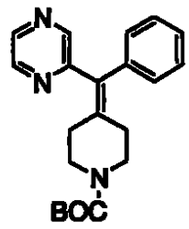
TABLE 1: Representative 4,7-dimethoxy-6-azaindole derivatives



Example	R	LCMS: m/e $(M+H)^+$
54		472
55		502
56		484
57		482
58		512
59		507
60		501
61		473
62		512
63		528
64		500
65		512
66		529
67		500
68		528

5

Preparation of 4-(1-Phenyl-1-(pyrazin-2-yl)-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

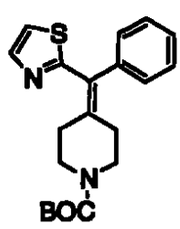


To a solution of 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.352 g, 1.0 mmol) in 4 mL of dry THF, at –78°C under Ar, was added n-butyllithium solution (1.6M in hexanes, 0.75 mL, 1.2 mmol) dropwise. After 15 min, a solution of freshly fused $ZnCl_2$ in 1.2 mL of dry THF was added dropwise and then the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. To this mixture was then added 2-iodopyrazine (0.119 mL, 1.2 mmol) and $(Ph_3P)_4Pd$ (0.058 g, 5mol%) and the reaction vessel was sealed and then heated at 90°C for 16 h. The cooled mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and then it was partitioned with EtOAc-water. The organic phase was washed (brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated to give a dark brown gum. Flash chromatography of this material [SiO_2/ 1-2% MeOH-NH_4OH (9:1) in CH_2Cl_2] afforded the title compound (0.237 g, 68%) as a light yellow solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (m, 1H), 8.42 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.16 (m, 5H), 3.51 (m, 4H), 2.44 (app t, 2H), 2.40 (app t, 2H), 1.49 (s, 9H).

LCMS: m/e 352 $(M+H)^+$.

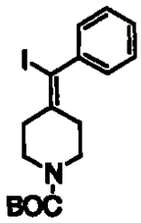
Preparation of 4-(1-Phenyl-1-(thiazol-2-yl)-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



A solution of 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.205 g, 0.58 mmol) and 2-(tri-n-butylstannyl)thiazole (0.239 g, 0.64 mmol) in 6 mL of dry DMF was degassed with a stream of Ar bubbles for 10 min. To this solution was added $(Ph_3P)_4Pd$ (0.067 g, 10mol%) and CuI (0.011 g, 10 mol%), and then the reaction vessel was sealed and heated at 90°C for 18 h. The cooled mixture was concentrated and then it was partitioned with EtOAc-water. The organic phase was washed (brine), dried ($MgSO_4$) and evaporated. Flash chromatography of the residue (SiO_2/ hexane-EtOAc, 3:2) afforded the title compound (0.195 g, 94%) as a yellow solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.84 (m, 1H), 7.49-7.25 (m, 6H), 3.61 (app t, 2H), 3.47 (app t, 2H), 2.94 (app t, 2H), 2.28 (app t, 2H), 1.48 (s, 9H).
LCMS: m/e 357 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-(1-Phenyl-1-iodo-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



To a solution of 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.742 g, 2.11 mmol), in dry THF (15 mL) at –78°C, was added n-BuLi (1.7 M solution in hexanes, 1.6 mL, 2.72 mmol) dropwise over about 5 min. After stirring the mixture at –78°C for 20 min, solid I_2 (0.729 g, 2.87 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature. The mixture was then quenched with saturated NH_4Cl and saturated $Na_2S_2O_3$, diluted with water and extracted with EtOAc (X3). The combined organic phase was washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the title compound as a yellow orange solid (0.800 g) which was used in subsequent steps without further purification. An analytical sample was obtained by recrystallization from hexane (5°C) to afford the pure iodide as a cream coloured powder:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.30 (m, 3H), 7.21–7.19 (m, 2H), 3.52 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.24 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

LCMS: m/e 385 $(M-CH_3)^+$.

Preparation of 4-(1-Phenyl-1-(5-carboxyethylpyrazol-3-yl)-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



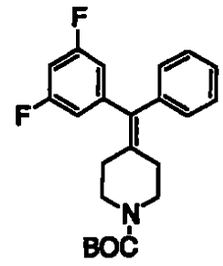
A mixture of 4-(1-iodo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.094 g, 0.235 mmol), Pd_2dba_3 (0.008 g, 0.0086 mmol)), tri-2-furylphosphine (0.014 g, 0.062 mmol) and 3-(tri-n-butylstannyl)-5-carbethoxypyrazole (0.107 g, 0.249 mmol) in THF (2 mL) was heated at 70°C for 18 h. The reaction was then partitoned with H_2O- EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was re-extracted with EtOAc (X2). The combined organic phase was washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated, and the residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound (0.054 g, 55%) as a light yellow solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.34–7.29 (m, 3H), 7.13–7.11 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.36 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 3.52 (dd, J= 5.3, 5.6 Hz, 2H), 3.42 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 2.60 (dd, J= 5.3, 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, J= 7.1 Hz, 3H).

LCMS: m/e 412 $(M+H)^+$.

106

Preparation of 4-(1-Phenyl-1-(3,5-difluorophenyl)- methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

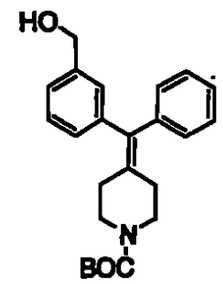


To a mixture of 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.115 g, 0.33 mmol) and 3,5-difluorophenylboronic acid (0.052 g 0.33 mmol) in DME (3mL) was added 2M sodium carbonate (0.65 mL, 1.30 mmol). The reaction vessel was then flushed with Ar for 10 minutes, Pd_2dba_3 (0.015 g, 0.016mmol) was added, the vessel was sealed and the mixture was heated at 90°C for 16 h. The cooled mixture was filtered (0.45μm syringe filter) and the filtrate was evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.080 g, 64%) as a white solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.64 (m, 3H), 3.45 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

LCMS: m/e 386 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-(1-Phenyl-1-(3-hydroxymethylphenyl)-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

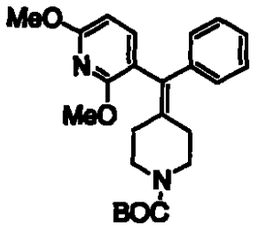


To a mixture of 4-(1-iodo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.132 g, 0.33 mmol) and 3-hydroxymethylphenylboronic acid (0.050 g 0.33 mmol) in DME (3mL) was added 2M sodium carbonate (0.65 mL, 1.30 mmol).

The reaction vessel was then flushed with Ar for 10 minutes, Pd_2dba_3 (0.015 g, 0.016mmol) was added, the vessel was sealed and the mixture was heated at 90°C for 16 h. The cooled mixture was filtered (0.45μm syringe filter) and the filtrate was evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.037 g, 71%) as a white solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.26 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 1.57 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H).

Preparation of 4-(1-Phenyl-1-(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)- methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

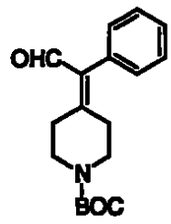


To a solution of 2,6-dimethoxypyridine (0.211 g, 1.51 mmol) in dry THF (7 mL) at –78°C under Ar was added n-BuLi (1.53 M in hexanes, 1.18 mL, 1.81 mmol) dropwise. After the addition, the mixture was stirred at 10°C for 30 minutes and then it was re-cooled to –78°C. To this mixture was added a solution of (previously fused in vacuo) zinc bromide (0.407 g, 1.81mmol) in THF (2 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The resulting mixture was cannulated into a flame-dried flask containing 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.532 g, 1.51mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ under Ar. The vessel was sealed and the mixture was heated at 90°C (oil bath temperature) for 4 h. The cooled mixture was then quenched with saturated NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to dryness. The residue was then purified by flash chromatography (SiO_2/ CH_2Cl_2-hexane, 7:3) to afford the title compound (0.295 g, 48%) as a yellow gum:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (m, 6H), 6.24 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.32 (br s, 2H), 2.13 (br s, 2H), 1.45 (s, 9H).

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

Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-formyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

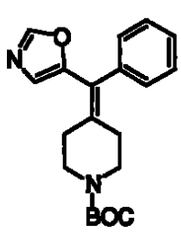


To a solution of 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.078 g, 3.06 mmol) in dry THF (100 mL) was added n-BuLi (1.8M in hexanes, 2.15 mL, 3.87 mmol) at –78°C under Ar. The mixture was allowed to stir for 20 min and then anhydrous DMF (0.36 mL, 4.65 mmol) was added. After stirring for 1.5 h at –78°C the cooling bath was removed and the solution was allowed to warm to room temperature over 2 h. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x). The combined organic layers were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2/hexane-EtOAc, 4:1) to give the title compound (0.568 g, 62%) as a colorless oil:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.29 (s, 1H), 7.46–7.37 (m, 3H), 7.07–7.05 (m 2H), 3.67 (dd, J= 5.8, 5.3 Hz, 2H), 3.48 (t, J= 5.8, 2H), 3.01 (t, J= 5.8, 2H), 2.33 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

LCMS: m/e 300 $(M-H)^-$.

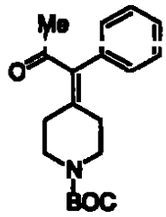
Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-oxazol-5-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



To a solution of 4-(1-phenylmethylene-1-formyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.060 g, 0.199 mmol) and tosylmethylisocyanide (0.046 g, 0.236 mmol) in MeOH (5 mL) was added K_2CO_3 (0.034 g, 0.247 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 3 h and then it was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The ethanol was subsequently removed in vacuo and the aqueous mixture was diluted with EtOAc. The organic phase was separated and the aqueous phase re-extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography to give the title compound (0.060 g, 89%) as a cream coloured solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.38–7.29 (m, 3H), 7.14–7.12 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.55 (dd, J= 5.5, 5.1 Hz, 2H), 3.40 (dd, J= 5.8, 5.3 Hz, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.22 (dd, J= 5.6, 5.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-acetyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



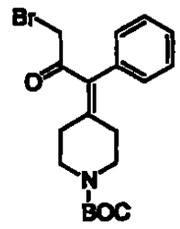
To a solution of 4-(1-phenylmethylene-1-formyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.518 g, 1.471 mmol) in THF (30 mL), at –78°C under Ar, was added n-BuLi (1.8M in hexanes, 1.13 mL, 2.034 mmol) and the solution was allowed to stir for 20 min. A solution of $ZnCl_2$ (0.211 g, 1.548 mmol) in THF (5 mL) was added and the mixture was allowed to stir for another 30 min before warming to room temperature. The mixture was then cooled to 0°C and $Pd(PPh_3)_4$ (0.085 g, 0.734 mmol) was added, followed by acetyl chloride (0.21 mL, 2.95 mmol). The solution was allowed to warm to room temperature over 16 h and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed (H_2O, brine),

dried (Na_2SO_4) and evaporated, and the residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.237 g, 51%) as an orange liquid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.31 (m, 3H), 7.15–7.13 m, 2H), 3.51 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 2H), 3.38 (dd, J= 5.9, 5.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

LCMS: m/e 316 $(M+H)^+$.

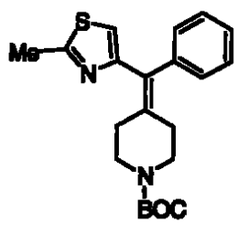
Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(2'-bromoacetyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



A solution of 4-(1-phenylmethylene-1-acetyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.074 g, 0.234 mmol) in THF (2 mL) was added to a soluiton of LDA [prepared from iPr_2NH (0.04 mL, 0.285 mmol) and n-BuLi (1.8M in hexanes, 0.15 mL, 0.270 mmol)] at –78°C and the solution was stirred for 30 min before TMSCl (0.04 mL, 0.326 mmol) was added. The mixture was allowed to stir for 1 h and then the cooling bath was removed and the solution allowed to warm to room temperature. The reaction was subsequently quenched with saturated aqueous NH_4Cl and diluted with EtOAc. The organic phase was separated and the aqueous phase was re-extracted with EtOAc (2x). The combined organic layers were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated, and the crude product (0.093 g) was dissolved in dry THF (1mL) and $NaHCO_3$ was added. This mixture was cooled to 0°C and NBS (0.046 g, 0.256 mmol) was added. After 2 hours the solution was allowed to warm to room temperature and saturated $NaHCO_3$ (2 mL) was added. The mixture was then extracted with Et_2O (2x) and the combined organic layers were washed (H_2O, brine) and dried (Na_2SO_4). The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.045 g, 47%) as an orange liquid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.35 (m, 3H), 7.18–7.16 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.54 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.61 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 2H), 2.18 (dd, J= 6.0, 5.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(2-methylthiazol-4-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

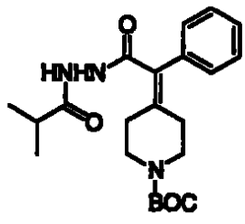


To a solution of 4-(1-phenylmethylene-1-(2'-bromoacetyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.045 g, 0.113 mmol) and $NaHCO_3$ (0.0104 g, 0.123 mmol) in EtOH (1 mL) was added thioacetamide (0.009 g, 0.118 mmol) and the reaction was heated at reflux. After 2 h the solution was cooled to room temperature and the solvent removed in vacuo. The residue was dissolved in EtOAc and the solution was washed (saturated aqueous $NaHCO_3$, H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.033 g, 78%) as an orange liquid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (br s, 1H), 7.36–7.30 (m, 3H), 7.17–7.15 m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.54–3.56 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.43 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 2H), 2.35 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

LCMS: m/e: 371 $(M+H)^+$.

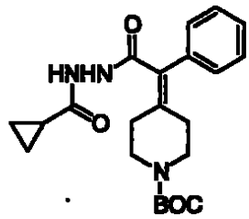
Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(N'-isobutyryl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



General Method: To a suspension of 4-(1-phenylmethylene-1-carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.280 g, 0.85 mmol) in H_2O (5 mL) containing Na_2CO_3 (0.085 g, 0.85 mmol) at 0°C was added isobutyryl chloride (0.089 mL, 0.85 mmol). After 48 h at room temperature, a further 0.089 mL (0.85 mmol) of isobutyryl chloride was added and stirring continued for 4 h. The mixture was then quenched with saturated NH_4Cl and extracted with EtOAc (X3). The combined organic layers were washed, (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated to give the title compound (0.163 g, 48%) as a colorless foam. This material was sufficiently pure to be used directly in the next step without further purification:

LCMS: m/e 400 $(M-H)^-$.

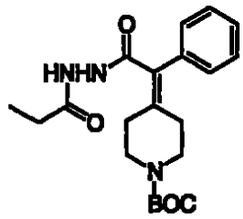
Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(N'-cyclopropylcarbonyl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



Prepared according to the general method above to give the title compound as a colourless foam (59% yield):

LCMS: m/e: 400 $(M+H)^+$.

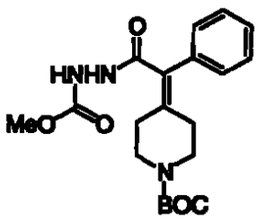
Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(N'-propanoyl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



Prepared according to the general method above to give the title compound as a colourless foam (20% yield):

LCMS: m/e: 388 $(M+H)^+$.

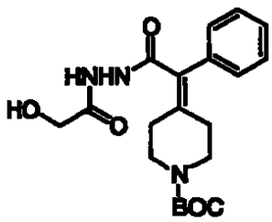
Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(N'-methoxycarbonyl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



Prepared according to the general method above to give the title compound as a colourless foam (40% yield):

LCMS: m/e: 388 $(M-H)^-$.

Preparation of 4-(1-Phenylmethylene-1-(N'-hydroxymethylcarbonyl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

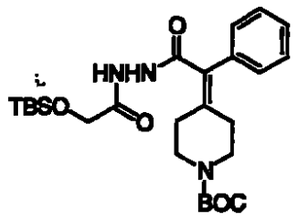


A solution of 4-(1-phenylmethylene-1-carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.250 g, 0.75 mmol), EDCI (0.202 g, 1.06 mmol) and HOBt (0.143 g, 1.06 mmol) in CH_2Cl_2 was stirred at room temperature for 30 min and then glycolic acid (0.060 g, 0.75 mmol) was added. The solution was stirred for 48 hour and then it was diluted with water and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (X2) and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4). After removal of the solvent in vacuo, the residue was purified by flash

chromatography (SiO_2/ 15% MeOH-CH_2Cl_2) to give the title compound (0.058 g, 20%) as a colourless foam:

LCMS: m/e 388 $(M-H)^-$.

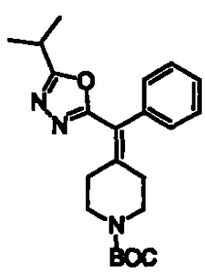
Preparation of 4-(1-phenylmethylene-1-(N'-tert-butyldimethylsilyloxymethylcarbonyl)carboxyl-hydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



A solution of 4-(1-phenylmethylene-1-(N'-hydroxymethylcarbonyl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.058 g, 0.15 mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (TBS-Cl) (0.027 g, 0.18 mmol) in DMF (3 mL) was treated at 0°C with imidazole (0.022 g, 0.33 mmmol), and the mixture was then allowed to warm to room temperature and stirring was maintained for 48 h. The reaction was then poured into water and extracted with EtOAc (X3). The combined organic layers were washed (H_2O X3, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2/ hexane-EtOAc, 7:3) to afford the title compound (0.022 g, 29%):

LCMS: m/e 502 $(M-H)^-$.

Preparation of 4-[1-Phenylmethylene-1-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

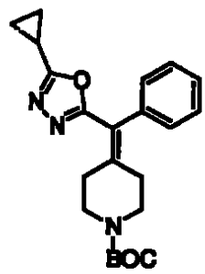


Method A: To a suspension of 4-(1-phenylmethylene-1-(N'-isobutyryl)carboxylhydrazide)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.163 g, 0.41 mmol) in CH_3CN (5 mL) was added iPr_2NEt (0.49 mL, 2.8 mmol) and PPh_3 (0.435 g, 1.66 mmol), followed after 5 min by hexachloroethane (0.221 g, 0.93 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 4h and then the solvent was removed in vacuo and the residue was partitioned with EtOAc-H_2O. The organic phase was separated and the aqueous phase was re-extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2/ hexane-EtOAc, 1:1) to give the title compound (0.077 g, 49%) as a colorless solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.35 (m, 3H), 7.21–7.19 (m, 2H), 3.61 (dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 2H), 3.46 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 2H), 2.88 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.34 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (d, J= 7 Hz, 6H).

LCMS: m/e 384 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-[1-Phenylmethylene-1-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

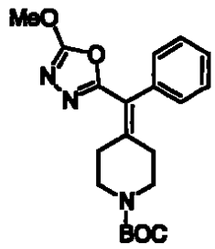


Prepared according to Method A above, to give the title compound (57% yield) as a colourless solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.35 (m, 3H), 7.20–7.17 (m, 2H) 3.60 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.86 (dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 2H), 2.32 ((dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.12–1.02 (m, 4H).

LCMS: m/e 382 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-[1-Phenylmethylene-1-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

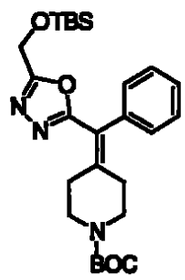


Prepared according to Method A above, to give the title compound (85% yield) as a colourless solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.35 (m, 3H), 7.21–7.19 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.60 (dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.30 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

LCMS: m/e 372 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-[1-Phenylmethylene-1-(5-tert-butyldimethylsilyloxymethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

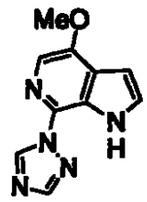


Prepared according to Method A above and purified by flash chromatography (SiO_2/ hexane-EtOAc, 65:35) to give the title compound (74% yield) as a colourless solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.35 (m, 3H), 7.18–7.21 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.8 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.33 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

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

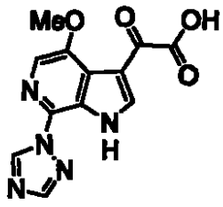
Preparation of 4-Methoxy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindole:



General Method: A mixture of 7-chloro-4-methoxy-6-azaindole (1.029 g, 5.62 mmol), 1,2,4-triazole (11.6 g, 30 equiv), copper bronze (0.72 g, 11.2 mgatom) and finely pulverized KOH (0.63 g, 11.2 mmol) was heated in a sealed tube at 160°C (oil bath temperature) for 18 h. The cooled mixture was taken up in MeOH and the resulting slurry was filtered through a pad of Celite. The filtrate was evaporated, the residue taken up in EtOAc and the resulting suspension was filtered. This process was repeated and the resulting solution was susequently adsorbed on silica gel and the volatiles were removed *in vacuo*. This solid was applied to the top of a silica gel chromatography column, which was eluted with 10-50% EtOAc-CH_2Cl_2 to give the title compound (0.697 g, 58%) as an off-white solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.23 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 2.2, 3.1, 1H), 6.74 (dd, J = 2.2, 3.1, 1H), 4.06 (s, 3H).
LCMS: m/e 216 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-Methoxy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid:



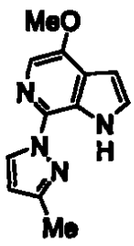
General Method: To a mixture of $AlCl_3$ (0.665 g, 5.0 mmol) in 4 mL of CH_2Cl_2-$MeNO_2$ (4:1) was added 4-methoxy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindole (0.108 g, 0.50 mmol) as a solid. To the resulting solution was added methyl oxalyl chloride (0.185 mL, 2.0 mmol) dropwise and then the mixture was stirred at room temperature for 16

h. The reaction mixture was then carefully poured into 20% aqueous ammonium acetate and EtOAc was added. The resulting emulsion was filtered and the residue was washed with additional EtOAc. The organic phase was washed (brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated, and the residue was triturated with MeOH to give 4-methoxy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid methyl ester (0.069 g, 46%) as a yellow solid: MS m/e 300 $(M-H)^-$. This material (0.069 g, 0.229 mmol) was taken up in 3 mL of MeOH, 1M K_2CO_3 (0.9 mL, 0.9 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. The solution was then diluted with an equal volume of water and concentrated *in vacuo*. The resulting aqueous solution was cooled at 0°C and acidified to pH 1-2 with 6N HCl. This gave a bright yellow precipitate which was filtered, washed with cold 0.1N HCl and then with ether. The wet solid was suspended in ether with sonication and then it was filtered and dried *in vacuo* to give the title compound (0.049 g, 75%) as a yellow powder:

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

LCMS: m/e 286 $(M-H)^-$.

Preparation of 4-Methoxy-7-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-6-azaindole:

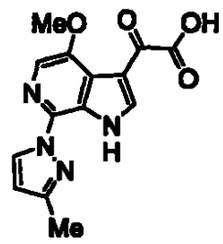


Prepared according to the general method above to give a cream-coloured solid (46% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.66 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (dd, J= 3.2, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J= 3.2, 2.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

LCMS: m/e 229 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-Methoxy-7-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid:

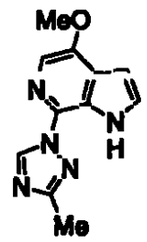


Prepared according to the general method above to give a cream coloured solid (25% overall yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

LCMS: m/e 301 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-Methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindole:

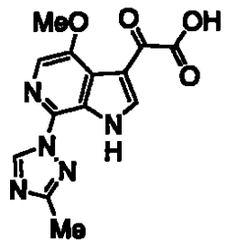


Prepared according to the general method above and purified by preparative HPLC (YMC-Pack C-18, 30x100mm; 10-90% MeCN-H_2O/0.05% NH_4OAc) to give the title compound as a cream-coloured solid (30% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, J= 2.5, 3.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J= 3.2, 2.5 Hz), 4.09 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

LCMS: m/e 230 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-Methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid:

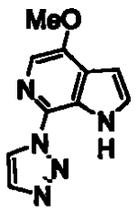


Prepared according to the general method above to give the title compound as a solid (% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO) δ 12.4 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.28 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

LCMS: m/e 302 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-Methoxy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindole:

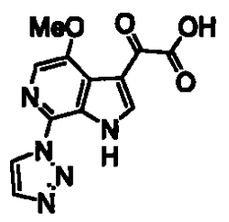


Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (32% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36(br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H).

LCMS: m/e 216 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-Methoxy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid:

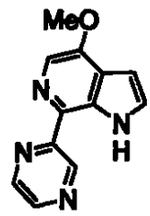


Prepared according to the general method above to give the title compound as a beige solid (26% overall yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.28 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

LCMS: m/e 288 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-Methoxy-7-pyrazinyl-6-azaindole:

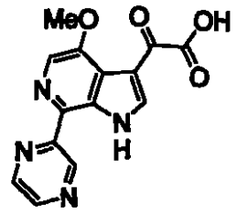


A mixture of 7-bromo-4-methoxy-6-azaindole (1.160 g, 5.11 mmol) and 2-(tri-n-butylstannyl)pyrazine (2.07 g, 5.62 mmol) in 25 mL of dry DMF was degassed with a stream of Ar bubbles for 10 min. To this solution was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.590 g, 0.511 mmol) and CuI (0.097 g, 0.511 mmol) and the mixture was heated in a sealed tube at 90°C for 4 h. The cooled mixture was filtered through methanesulfonic acid SCX cartridges (7 x 3 g) with MeOH, to remove triphenylphosphine oxide. The filtrate was evaporated and the residue triturated with MeOH to give the title compound (0.612 g, 53%) as a light yellow solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (br s, 1H), 9.63 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.64 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (dd, J= 3.0, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J= 3.0, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

LCMS: m/e 227 $(M+H)^+$.

Preparation of 4-Methoxy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid:



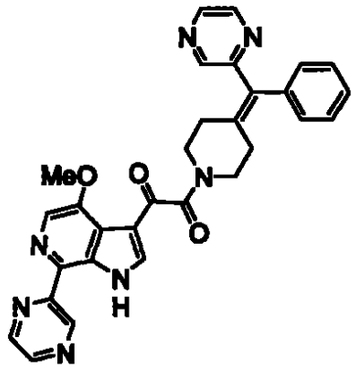
To a mixture of $AlCl_3$ (3.09 g, 23.2 mmol) in 20 mL of CH_2Cl_2-$MeNO_2$ (4:1) was added 4-methoxy-7-pyrazinyl-6-azaindole (0.525 g, 2.32 mmol) as a solid. To the resulting burgundy solution was added methyl oxalyl chloride (0.853 mL, 9.28 mmol) dropwise and then the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was then carefully poured into cold 20% aqueous ammonium acetate and EtOAc was added. The resulting emulsion was filtered and the residue was washed with additional EtOAc. The organic phase was separated and the aqueous phase was again extracted with EtOAc. The combined organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated to give 4-methoxy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid methyl ester (0.494 g, 68%) as a brownish solid: LCMS m/e 313 $(M+H)^+$. This material (0.456 g, 1.46 mmol) was taken up in 20 mL of MeOH, 1M K_2CO_3 (5.84 mL, 5.84 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The solution was then diluted with water (4 mL) and concentrated *in vacuo*. The resulting aqueous solution was cooled at 0°C and acidified to pH 1-2 with 6N HCl. This gave a bright yellow precipitate which was filtered, washed with cold 0.1N HCl and ether and dried *in vacuo* to give the title compound (0.309 g, 71%) as a yellow solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (br s, 1H), 9.62 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.71 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

LCMS: m/e 299 $(M+H)^+$.

Example 70

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(pyrazinyl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4-methoxy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:

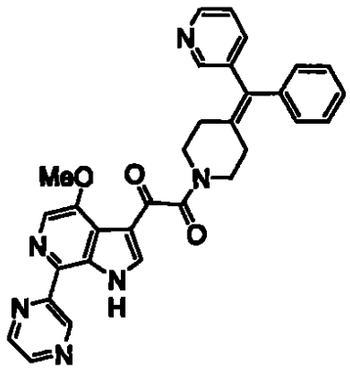


General Method: A solution of 4-(1-phenyl-1-(pyrazin-2-yl)-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.028 g, 0.080 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) was treated with TFA (0.40 mL). After stirring the mixture for 1 h, the volatiles were evaporated and the residue was dissolved in $CHCl_3$ (4 mL). To this mixture was added 4-methoxy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid (0.027 g, 0.080 mmol), iPr_2NEt (0.14 mL, 0.80 mmol) and then BOPCl (0.020 g, 0.080 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h and then the solvent was removed in vacuo. The residue was partitioned with EtOAc- H_2O, the organic phase was separated and the aqueous phase was re-extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.014 g, 37%) as a yellow solid:
^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.72, (s, br, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (dd, J= 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, J= 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 2H), 7.20–7.13 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J= 5.8, 5.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.49 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H).
LCMS: m/e 532 $(M+H)^+$.

Compound Examples 71-100 are prepared according to the procedure described in Example 70.

Example 71

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(pyridin-3-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4-methoxy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



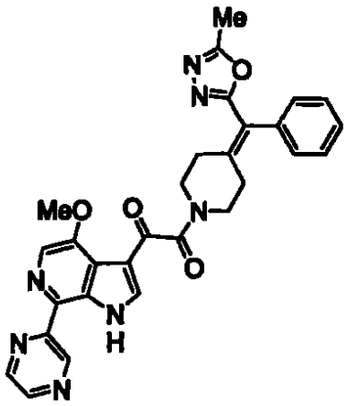
Prepared according to the general method above to give the title compound as a beige solid (42% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.72 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.52-8.42 (m, 2H), 8.22 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.49 (m, 4H).

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

Example 72

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4-methoxy-7-pyrazinyl-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



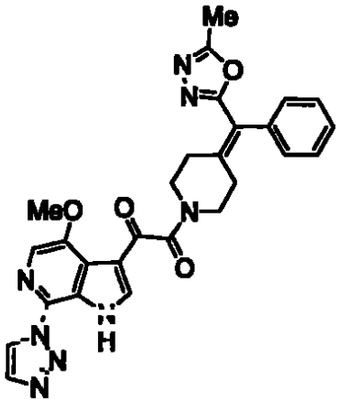
Prepared according to the general method above to give the title compound as a light yellow solid (35% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.72 (s, 1H), 9.83 (s, 0.5H), 9.81 (s, 0.5H), 8.59 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J= 5.3, 3.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.21–7.15 (m, 3H), 4.11 (s, 1.5H), 4.10 (s, 1.5H), 3.93 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H), 3.67 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J= 6.0, 5.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, J= 6.0, 5.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J= 6.0, 5.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 1.5H), 2.42 (s, 1.5H).

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

Example 73

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (50% yield):

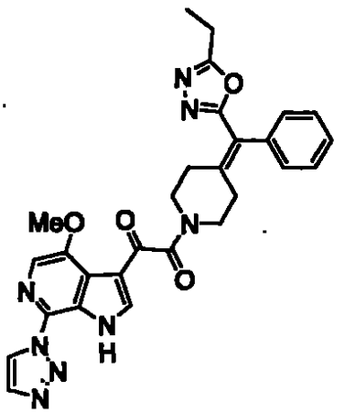
^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.07 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1), 8.30 (t, J= 3.5 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.86 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 3), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.1 (3H 2s), 3.96 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.71 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.53 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.09 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.05 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.52 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.50 (s, 1.5H), 2.47 (s, 1.5H), 2.46 (t, J= 6.1 Hz, 1H).

LCMS: m/e 525 $(M+H)^+$.

116

Example 74

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



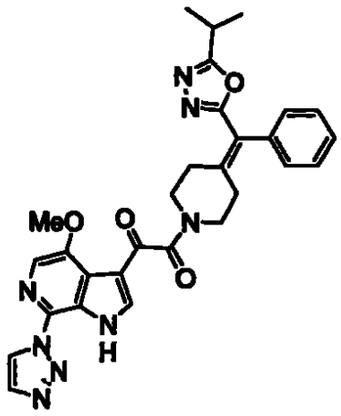
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (38% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.07 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.30 (br s, 1), 7.95 (br s, 1H), 7.86 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 3), 7.24 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 1.5H), 4.08 (s, 1.5H), 3.96 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.71 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.09 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.04 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.81 (q, J= 7.58 Hz, 2H), 2.53 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.47 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J= 7.6 Hz, 1.5H), 1.31 (t, J= 7.6 Hz, 1.5H).

LCMS: m/e 539 $(M+H)^+$.

Example 75

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



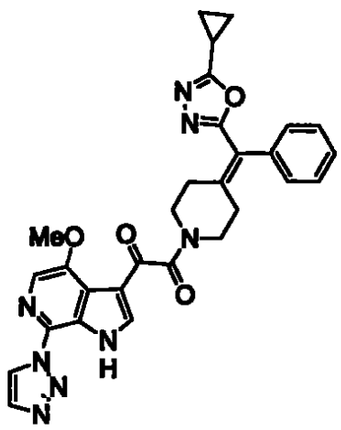
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (50% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.08 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.30 (t, J=3.0 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.86 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 3), 7.24 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1.5H), 4.10 (s, 1.5H), 3.96 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.76 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.71 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.54 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.08 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.03 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.54 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.48 (t, J=6.1 Hz, 1H), 1.35 (d, J= 7.1 Hz, 3H), 1.32 (d, J= 7.1 Hz, 3H).

LCMS: m/e 553 $(M+H)^+$.

Example 76

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



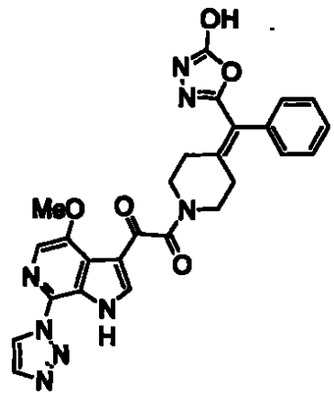
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (45% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.07 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.30 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.86 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.22 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 1.5H), 4.10 (s, 1.5H), 3.95 (t, J= 6.1Hz, 1H), 3.77 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.70 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.53 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.07 (t, J= .56Hz, 1H), 3.02 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 2.52 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 2.46 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.07 (m, 4H).

LCMS: m/e 551 $(M+H)^+$.

Example 77

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-hydroxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



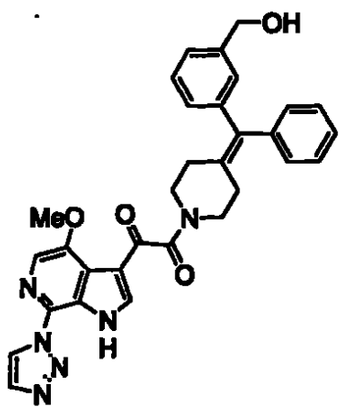
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (6% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.08 (m, 1H m), 8.74 (m, 1H), 8.29 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.23 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1.5H), 4.09 (s, 1.5H), 3.94 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.76 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.69 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.52 (t, J= 5.6 IIz, 1H), 3.04 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.99 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.46 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.40 (t, J= 6.1 Hz, 1H).

LCMS: m/e 527 $(M+H)^+$.

Example 78

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(3-hydroxymethylphenyl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(1,2,3-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



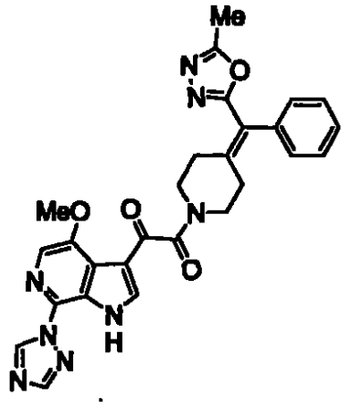
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (46% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.02 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.26 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.15 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.81 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 3.54 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 2.46 (t, J= 5.5 Hz, 2H).

LCMS: m/e 549 $(M+H)^+$.

Example 79

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



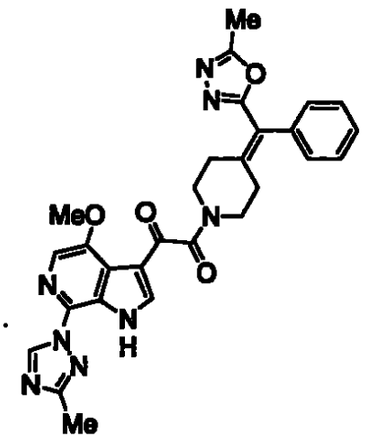
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (50% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.98 (m, 1H), 8.27 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.24 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H) 4.08 (s, 3H), 3.95 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.77 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.70 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.53 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.09 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.04 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.52 (t, J= 5.5Hz, 1H), 2.50 (s, 1.5H), 2.46 (s, 1.5H), 2.46 (t, J= 5.5 Hz, 1H),

LCMS: m/e 525 $(M+H)^+$.

Example 80

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



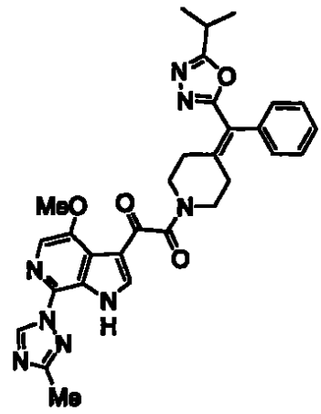
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (73% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.01 (s, 0.5H), 11.00 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H), 9.09 (s, 0.5H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (s, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.39 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.74 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.06 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.49 (m, 1H), 2.47 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.42 (m, 1H).

LCMS: m/e 539 $(M+H)^+$.

Example 81

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



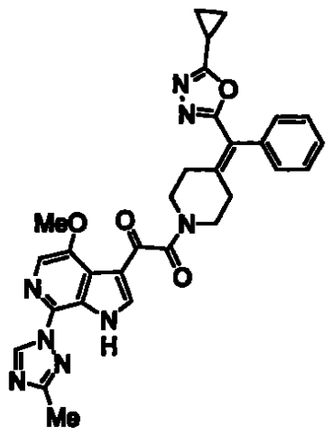
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (54% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.02 (s, 0.5H), 11.00 (s, 0.5H), 9.11 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H), 8.21 (dd, J= 3.0, 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 0.5), 7.73 (s, 0.5H), 7.37 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.99 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.50 (dd, J =5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.44 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 1.30 (m, 6H).

LCMS: m/e 567 $(M+H)^+$.

Example 82

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



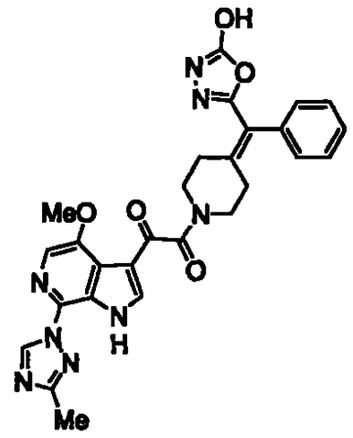
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (51% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.02 (s, 0.5H), 11.01 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H) 9.09 (s, 0.5H), 8.21 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 8.19 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.72 (s, 0.5H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.48 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.03 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.48 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.42 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.03 (m, 4H).

LCMS: m/e 565 $(M+H)^+$.

Example 83

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-hydroxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



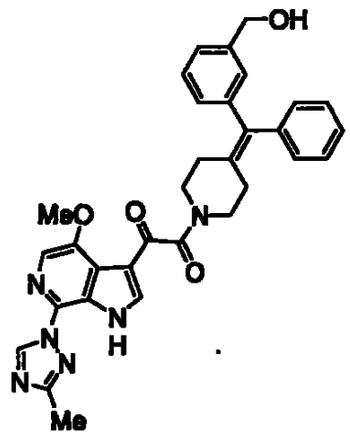
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (52% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.03 (s, 0.5H), 11.01 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H), 9.09 (s, 0.5H), 8.23 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 8.21 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.90 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.00 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.42 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.36 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 1.68 (br s 1H).

LCMS: m/e 541 $(M+H)^+$.

Example 84

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(3-hydroxymethylphenyl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



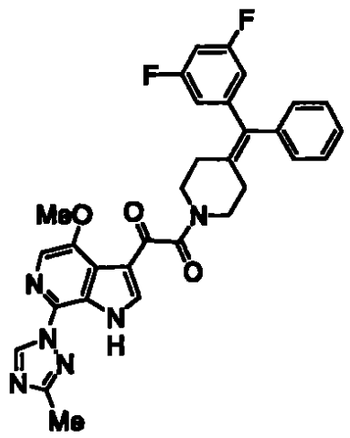
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (36% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.99 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.20 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35-7.03 (m, 9H), 4.67 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.77 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H).

LCMS: m/e 563 $(M+H)^+$.

Example 85

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(3,5-difluorophenyl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



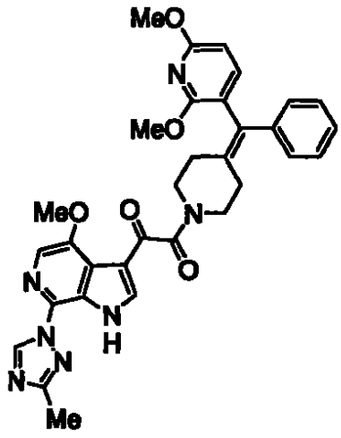
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (57% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.00 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.37-7.20 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.73-6.60 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (m, 2H).

LCMS: m/e 569 $(M+H)^+$.

Example 86

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(2,5-dimethoxypryidin-3-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



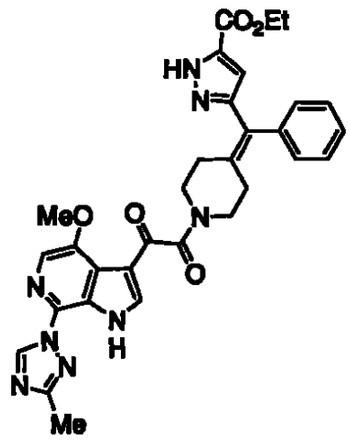
Prepared according to the general method above to give the title compound as a white solid (24% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.99 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 (dd, J= 2.0, 3.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.08 (m, 6H), 6.27 (d, J= 8.1 Hz, 0.5H), 6.22 (d, J= 8.1 Hz, 0.5H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 1.5H), 3.90 (s, 1.5H), 3.87 (s, 1.5H), 3.85 (s, 1.5H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.24 (m, 1H).

LCMS m/e 594 $(M+H)^+$.

Example 87

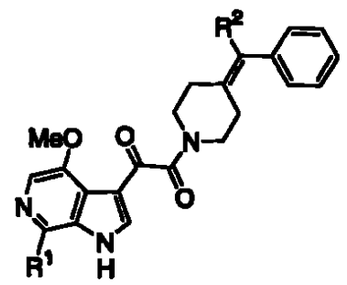
Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-carboxyethyl-pyrazin-3-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:

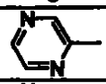
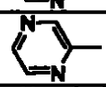
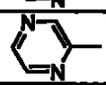
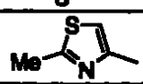
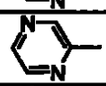
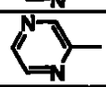
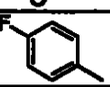
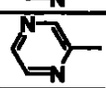
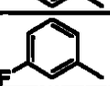
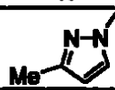
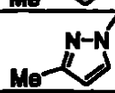
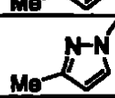
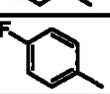
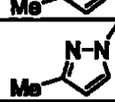
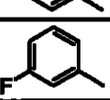
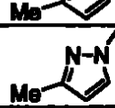
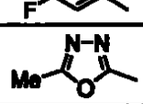
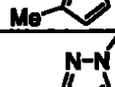
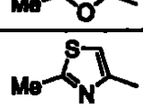


Prepared according to the general method above to give the title compound as a beige solid (56% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.02 (s, 0.5H), 11.01 (s, 0.5H), 9.09 (s, 0.5H), 9.08 (s, 0.5H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (s, 0.5), 7.73 (s, 0.5H), 7.41-7.24 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.68 (s, 0.5H), 6.63 (s, 0.5H), 4.36 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.48 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.41 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 1.60 (br s, 1H), 1.36 (m, 3H). LCMS: m/e 595 $(M+H)^+$.

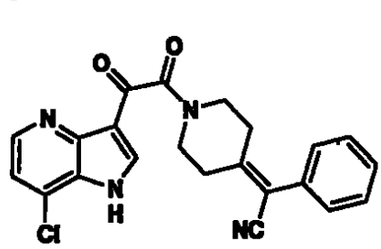
TABLE 2: Representative 4-methoxy-7-substituted-6-azaindole derivatives



Example	R^1	R^2	LCMS: m/e $(M+H)^+$
88		Br	522
89		Br	533
90			537
91			551
92			521
93			548
94			548
95			539
96			534
97			550
98			550
99			538
100			553

Example 101

Preparation of {1-[2-(7-Chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-2-oxo-acetyl]-piperidin-4-ylidene}-phenyl-acetonitrile



To a solution of (7-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-oxo-acetic acid (1.5 g, 6.7 mmol) and phenylpiperidine-4-ylidene acetonitrile (1.3 g, 6.7 mmol) in DMF (50 mL) was added DEPBT (3.15 g, 10.5 mmol) and ethyl diisopropylamine (6.1 mL, 35

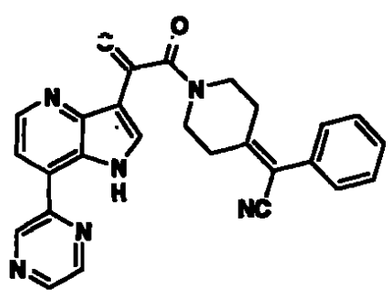
mmol). The solution was stirred 20h, concentrated under vacuum and partitioned between 5% Na_2CO_3(aq) (80 mL) and EtOAc (5 x 100 mL). The combine organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The residue was purified by Biotage Chromatography (SiO_2, 30% EtOAc/Hex to 100% EtOAc) and by preparative HPLC to yield the title compound (300 mg, 0.74 mmol, 11%) as a yellow solid.

^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 0.5H), 8.80 (s, 0.5H), 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 8.61 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 7.90 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 7.87 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 7.49–7.30 (m, 5H), 3.96 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H).

LCMS: m/e 405 $(M+H)^+$.

Example 102

{1-[2-Oxo-2-(7-pyrazin-2-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-acetyl]-piperidin-4-ylidene}-phenyl-acetonitrile



A mixture of compound of Example 101 (30 mg, 0.074 mmol), 2-tributylstannanyl pyrazine (82 mg, 0.22 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 0.076 mmol) and dioxane (1 mL) in a sealed tube was heated at 140 °C for 15 h. The reaction mixture was diluted with MeOH, filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to yield title compound (2.6 mg, 0.0058 mmol, 9%) as a yellow oil.

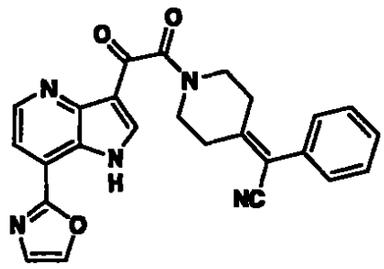
^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.65 (s, 0.5H), 9.64 (s, 0.5H), 8.98 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.81 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 8.78 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 9.77 (s, 0.5H), 8.76 (s, 0.5H), 8.50 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 8.47 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.52–7.31 (m, 5H), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 6.1

Hz, 1H), 2.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H).

LCMS: m/e 449 $(M+H)^+$.

Example 103

{1-[2-(7-Oxazol-2-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-2-oxo-acetyl]-piperidin-4-ylidene}-phenyl-acetonitrile



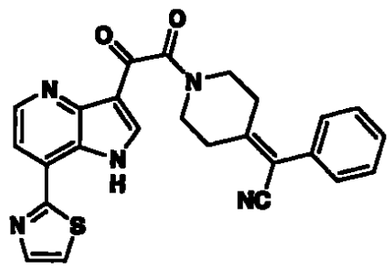
A mixture of compound of example 101 (30 mg, 0.074 mmol), 2-tributylstannanyl oxazole (106 mg, 0.30 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (129 mg, 0.112 mmol) and dioxane (1 mL) in a sealed tube was heated at 120 °C for 15 h. The reaction mixture was diluted with MeOH, filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to yield title compound (11.3 mg, 0.026 mmol, 39%) as a yellow oil.

^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 8.78 (s, 0.5H), 8.78 (s, 0.5H), 8.77 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 8.38 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 0.5H), 8.29 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.73 (br s, 0.5H), 7.72 (br s, 0.5H), 7.50–7.32 (m, 5H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

LCMS: m/e 438 $(M+H)^+$.

Example 104

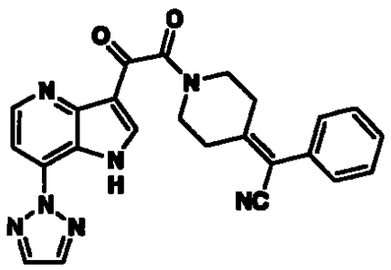
{1-[2-Oxo-2-(7-thiazol-2-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-acetyl]-piperidin-4-ylidene}-phenyl-acetonitrile



A mixture of **Example 101** (30 mg, 0.074 mmol), 2-tributylstannanyl thiazole (111 mg, 0.30 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (172 mg, 0.149 mmol) and dioxane (1 mL) in a sealed tube was heated at 120 °C for 15 h. The reaction mixture was diluted with MeOH, filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to yield **title compound** (5.6 mg, 0.012 mmol, 19%) as an orange solid. LCMS: m/e 454 $(M+H)^+$.

Example 105

{1-[2-Oxo-2-(7-[1,2,3]triazol-2-yl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-acetyl]-piperidin-4-ylidene}-phenyl-acetonitrile



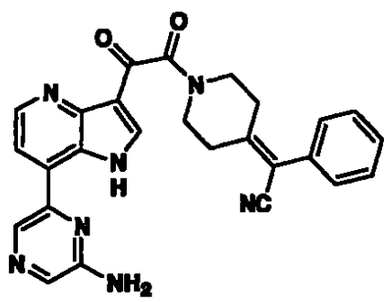
A mixture of **compound of example 101** (34 mg, 0.084 mmol), 1,2,3-triazole (0.40 mL, 6.9 mmol), copper metal (5.4 mg, 0.084 mmol), and K_2CO_3 (11.5 mg, 0.083 mmol) in a sealed tube was heated at 160 °C for 5 h. The reaction mixture was diluted with MeOH (2 mL), filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to yield **title compound** (3.1 mg, 0.026 mmol, 39%) as a yellow solid.

^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80-8.67 (m, 3H), 8.45-8.35 (m, 3H), 7.52–7.30 (m, 5H), 3.98 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 6.1, 5.5 Hz, 1H).

LCMS: m/e 438 $(M+H)^+$.

Example 106

(1-{2-[7-(6-Amino-pyrazin-2-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]-2-oxo-acetyl}-piperidin-4-ylidene)-phenyl-acetonitrile



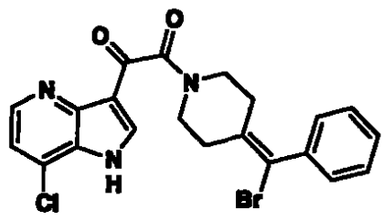
A mixture of compound of example 101 (35 mg, 0.087 mmol), 5-tri-n-butylstannanypyrazine-2-ylaminel (135 mg, 0.35 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (202 mg, 0.174 mmol) and dioxane (1 mL) in a sealed tube was heated at 160 °C for 0.5 h with microwaves. The reaction mixture was diluted with MeOH, filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to yield titel compound (9.2 mg, 0.020 mmol, 23%) as an orange solid.

^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 0.5H), 8.79 (s, 0.5H); 8.77 (s, 0.5H), 8.77 (s, 0.5H), 8.72 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 8.69 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 8.45 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 8.45 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 8.16 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.5H), 7.50–7.32 (m, 5H), 3.99 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

LCMS: m/e 464 $(M+H)^+$.

Example 107

1-[4-(Bromo-phenyl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(7-chloro-1H-pyrrolo [3,2-b]pyridin-3-yl)-ethane-1,2-dione



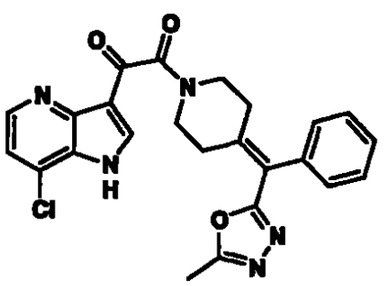
To a solution of (7-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-oxo-acetic acid (191 mg, 0.87 mmol), 4-(bromophenylmethylene)-piperidine hydrochloride salt (245 mg, 0.85 mmol) and diisopropylethylamine (440 mg, 3.4 mmol) in chloroform (10 mL) was added BOPCl (261 mg, 1.02 mmol). The reaction solution was stirred two days, treated with additional diisopropylethylamine (440 mg, 3.4 mmol) and BOPCl (130 mg, 0.50 mmol) and stirred three days. The reaction mixture was concentrated, dissolved into MeOH and purified by preparative HPLC to yield title compound shown (293 mg, 0.64 mmol, 75%) as a white solid.

^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J = 5.5 Hz, 0.5H), 8.75-8.72 (m, 0.5H), 8.72 (s, 0.5H), 8.71 (s, 0.5H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.38–7.20 (m, 5H), 3.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.48 (br s, 1H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.32 (br s, 1H),

LCMS: m/e 458 $(M+H)^+$.

Example 108

1-(7-Chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-2-{4-[(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl-methylene]-piperidin-1-yl}-ethane-1,2-dione



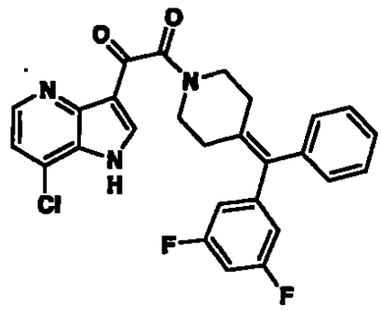
4-[(5-Methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl-methylene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (30 mg, 0.085 mmol) was stirred with 4.0M HCl in dioxane (2.0 mL) for 2h and then concentrated under vacuum. The resulting residue, (7-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-oxo-acetic acid (27 mg, 0.12 mmol), and diisopropylethylamine (0.5 mL, 2.9 mmol) were dissolved into chloroform (2 mL) and treated with added BOPCl (34 mg, 0.13 mmol). The reaction solution was stirred three days, concentrated, dissolved into MeOH and purified by preparative HPLC to yield the TFA salt of title compound shown (43 mg, 0.075 mmol, 89%) as an off-white solid.

^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 0.5H), 8.77 (s, 0.5H), 8.61 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 8.59 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.86 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.84(d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.46–7.18 (m, 5H), 3.92 (dd, J = 6.1,5.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.48-2.42 (m, 1H).

LCMS: m/e 462 $(M+H)^+$.

Example 109

1-(7-Chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-2-{4-[(3,5-difluoro-phenyl)-phenyl-methylene]-piperidin-1-yl}-ethane-1,2-dione



4-[(3,5-Difluoro-phenyl)-phenyl-methylene]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (29 mg, 0.074 mmol) was stirred with 4.0M HCl in dioxane (2.0 mL) for 2h and then concentrated under vacuum. The resulting residue, (7-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-oxo-acetic acid (27 mg, 0.12 mmol), and diisopropylethylamine (0.5 mL, 2.9 mmol) were dissolved into chloroform (2 mL) and treated with added BOPCl

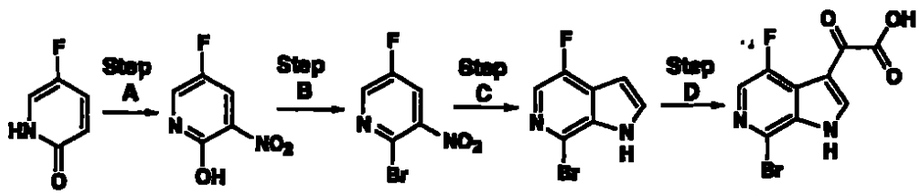
(34 mg, 0.13 mmol). The reaction solution was stirred three days, concentrated, dissolved into MeOH and purified by preparative HPLC to yield the TFA salt of title compound shown (37 mg, 0.061 mmol, 83%) as a white solid.

^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 0.5H), 8.70 (s, 0.5H), 8.59 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 8.58 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.80 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.79 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.39–7.12 (m, 5H), 6.87–6.71 (m, 3H), 3.81 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.60 (p, J = 5.6 Hz, 1H), 2.52 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.41 (p, J = 6.0 Hz, 1H),

LCMS: m/e 492 $(M+H)^+$.

Intermediate 1zz

Intermediate 1zz, was prepared according to the following scheme:

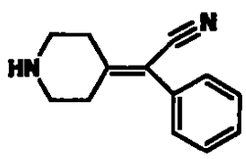


Intermediate 1zz

A) fuming HNO_3, H_2SO_4;
B) $POBr_3$/DMF, 110°C;
C) vinylmagnesium bromide, THF, -78°C – -20°C
D) $AlCl_3$, methylethylimidazolium chloride, $ClCOCO_2Me$

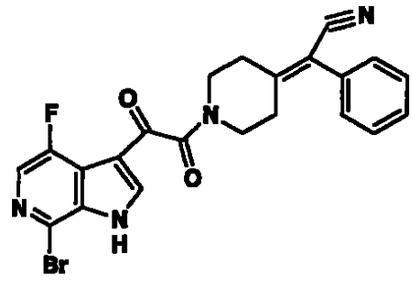
Intermediate 1zz was isolated as a white solid. LC/MS: (ES^+) m/z $(M+H)^+$ = 289. Rt = 0.85min.

Intermediate 2zz



The title compound was prepared according to general procedures described before.

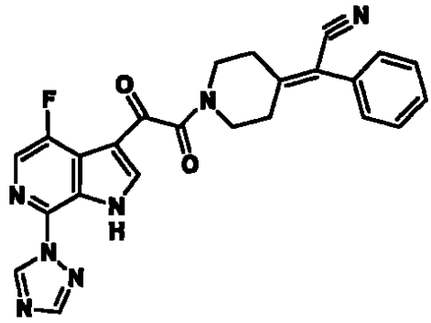
Intermediate 3zz



A mixture of intermediate 1zz(760mg, 2.65 mmol), Intermediate 2zz (577mg, 2.92mmol), HOBT (811mg, 5.30mmol) EDAC (1.0g, 5.30mmol) and NMM (1.80ml, 15.90mmol) in DMF (5.0ml) was stirred at room temperature for 20hr. The resulting solution was diluted with ethylacetate (30ml), then washed with water (25ml x 2) and brine (20ml). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was crystallized in methanol. After filtration, the solid was dried in air to afford the title compound (385mg, 31%). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 9.41(bs,1H); 8.27-8.26(m, 1H); 8.12-8.10(m, 1H); 7.44-7.25(m, 5H); 3.95-2.59(m, 8H). LC/MS: (ES^+) m/z$(m+H)^+$ = 469. Rt = 1.52 min.

Example 110

{1-[2-(4-Fluoro-7-[1,2,4]triazol-1-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-2-oxo-acetyl]-piperidin-4-ylidene}-phenyl-acetonitrile

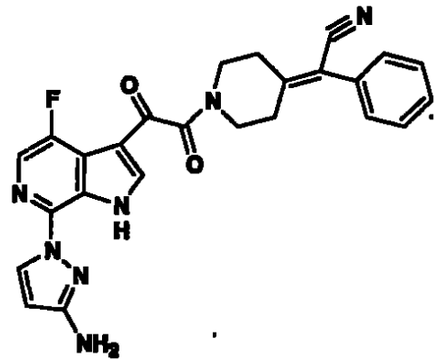


The title compound was prepared from intermediate 3zz (300mg, 0.64mmol) following the procedure described before (Cu coupling) using the following reagents and amounts: 1,2,3-triazole (1.3g, 19.2mmol); potassium carbonate (88mg, 0.64mmol); Copper (41mg, 0.64mmol). Title compound was obtained as a brown solid (78mg, 27%). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): 11.09(bs,1H); 9.28-9.27(m, 1H);

8.32-8.31(m, 1H); 8.22(m, 1H); 8.09-8.08(m, 1H); 7.49-7.25(m, 5H); 3.96-2.61(m, 8H). LC/MS: (ES$^+$) m/z(m+H)$^+$ = 456, Rt = 1.56min.

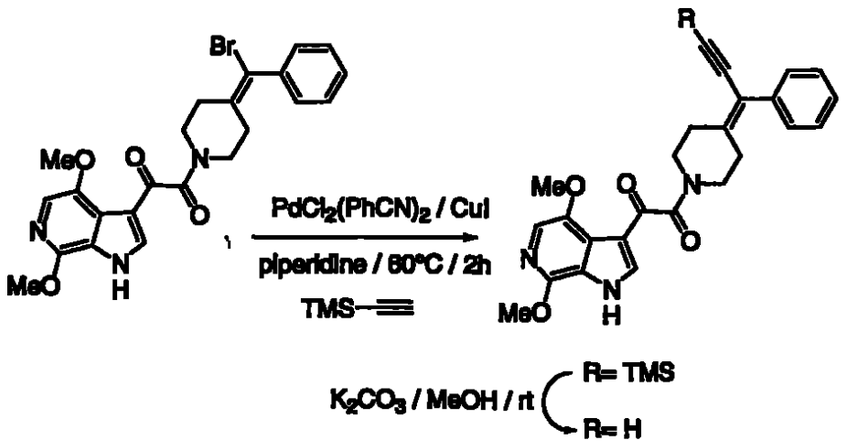
Example 111

(1-{2-[7-(3-Amino-pyrazol-1-yl)-4-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-2-oxo-acetyl}-piperidin-4-ylidene)-phenyl-acetonitrile



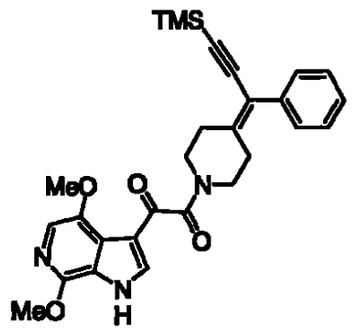
The title compound was prepared from intermediate 3zz (105mg, 0.22mmol) according to general procedures described before (Cu-coupling) using the following reagents and amounts: 3-aminopyrizole (450mg, 5.41mmol); potassium carbonate (30mg, 0.22mmol), copper (14mg, 0.23mmol). The compound was obtained as a yellow solid (13.6mg, 3.5%). ^{1}H NMR(300MHz, DMSO): 12.40(bs,1H); 8.37-8.29(m, 2H); 8.08-8.02(m, 1H); 7.55-7.35(m, 5H); 5.93-5.90(m, 1H); 3.85-2.49(m, 8H). LC/MS: (ES$^+$) m/z(m+H)$^+$ = 470, Rt = 1.57min.

SCHEME 31



Example 112

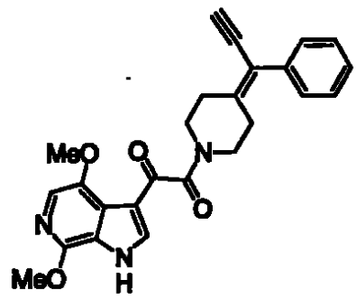
Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(2-trimethylsilylethyn-1-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



As shown in Scheme 31 to a solution of of 1-[4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione (0.094 g, 0.195 mmol), $PdCl_2(PhCN)_2$ (0.005 g, 0.0117 mmol), and CuI (0.005 g, 0.0252 mmol) in piperidine (1.5 mL) was added trimethylsilylacetylene (0.070 mL, 0.495 mmol). The mixture was heated at 60°C for 2 h and the solvent removed in vacuo. The residue was diluted with EtOAc and H_2O, the organic phase was separated and the aqueous phase was re-extracted with EtOAc (x2). The combined organic layers were washed, (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and evaporated, and the residue was purified by preparative HPLC to give the title compound as a colorless solid (0.038 g, 39%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (s, br, 1H), 7.81 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 7.33–7.15 (m, 6H), 3.89 and 3.87 (s, 3H), 3.82 and 3.81 (s, 3H), 3.59 (t, J= 6.0, 1H), 3.59 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 3.50 (t, J= 5.8Hz, 1H), 2.82, (t, J= 5.8Hz, 1H), 2.75, (t, J= 5.8Hz, 1H), 2.43, (t, J= 5.8Hz, 1H), 2.35, (t, J= 5.8Hz, 1H), 0.12 and 0.06 (s, 9H). LCMS m/e 502 $(M+H)^+$.

Example 113

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-ethynyl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:

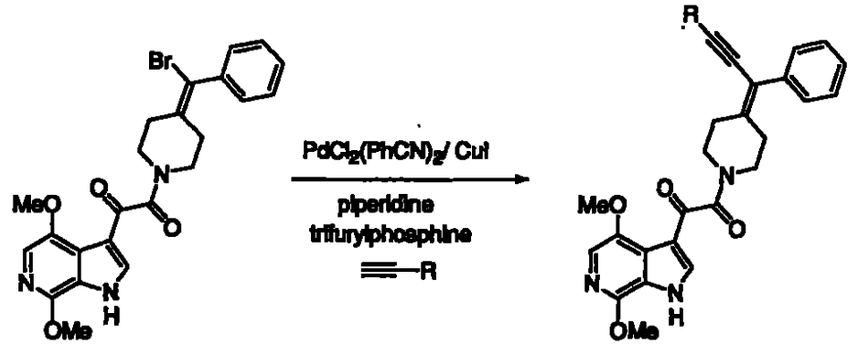


To a solution of 1-[4-(1-phenyl-1-(2-trimethylsilylethyn-1-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione (0.035 g, 0.0699 mmol) in MeOH (1 mL) was added K_2CO_3 (0.010 g, 0.0724 mmol) and the mixture was allowed to stir at room temperature for 6 h. The mixture was then evaporated and the residue was purified by preparative HPLC to give the title compound as a colorless solid (0.027.g, 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.10 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 3.0, 9.1 Hz, 1H), 7.35–7.18 (m, 6H), 3.92 and 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 1H), 3.32 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.76 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.45 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 5.8, 6.1 Hz, 1H), 1.85 (br s, 1H).

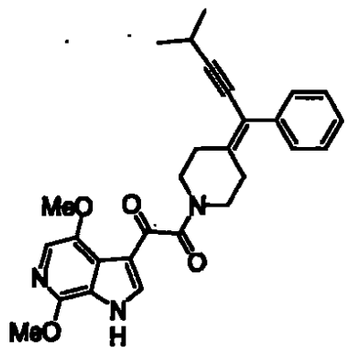
LCMS m/e 430 $(M+H)^+$.

SCHEME 47



Example 114

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(2-isopropylethyn-1-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



General Method: As shown in Scheme 47 to a mixture of 1-[4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione (0.101 g, 0.208 mmol), $PdCl_2(PhCN)_2$ (0.004 g, 0.0107 mmol), tri-2-furylphosphine (0.010 g, 0.045 mmol), CuI (0.004 g, 0.023 mmol) was added piperidine (2 mL), followed by isopropylacetylene (0.11 mL, 1.07 mmol). The mixture was heated in a sealed tube at 100°C for 3 h and the solvent was then removed in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound (0.212 g, 22%).as a light yellow solid:

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (1:1 mixture of rotamers) 8.02 and 7.99 (s, 1H), 7.45 and 7.43 (s, 1H), 7.37–7.23 (m, 6H), 4.04 and 4.03, (s, 3H), 3.93 and 3.92 (s, 3H), 3.84 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J= 5.5, 5.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.78 (t, J= 5.6 Hz, 1H),

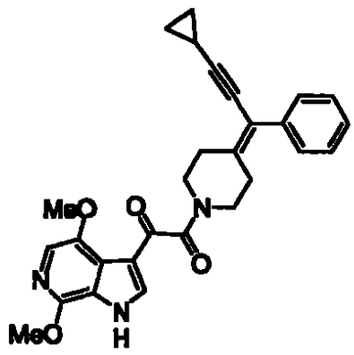
2.49 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.73 and 2.67 (pent, J= 6.8 Hz, 1H), 2.49 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.41 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 1.21 and 1.14 (d, J= 6.8 Hz, 6H).

LCMS m/e 472 $(M+H)^+$.

Compound Examples 115-118 are prepared according to the method of Example 114.

Example 115

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(2-cyclopropylethyn-1-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



Prepared according to the general method to give the title compound (21% yield) as a solid:

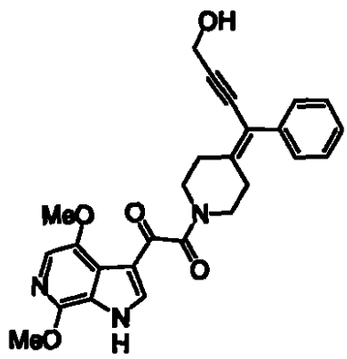
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 and 9.16, (s, 1H), 8.02 and 8.01, (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.46 and 7.43 (s, 1H), 7.37–7.20 (m, 5H), 4.05 and 4.03 (s, 3H), 3.93 and 3.92 (s, 3H), 3.83 (dd, J =5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J= 5.6, 6.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J= 5.5, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.75 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 2.38 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 1.43–1.32 (m, 1H), 0.85–0.63 (m, 4H).

LCMS m/e 468 $(M+H)^+$.

129

Example 116

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(2-hydroxymethylethyn-1-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



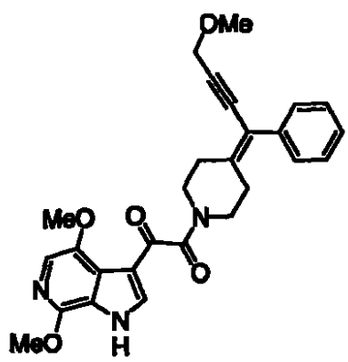
Prepared according to the general method to give, after crystallization from MeOH, the title compound (22% yield) as a solid:

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 and 8.05 (d J= 3.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.33–7.23 (m, 5H), 4.44 and 4.38 (s, 2H), 4.05 and 4.04 (s, 3H), 3.95 and 3.94 (s, 3H), 3.85 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.56 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, J= 5.5, 5.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J= 6.3, 5.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.50 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.41 (t, J= 5.8 Hz, 1H).

LCMS m/e 460 $(M+H)^+$.

Example 117

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(2-methoxymethylethyn-1-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



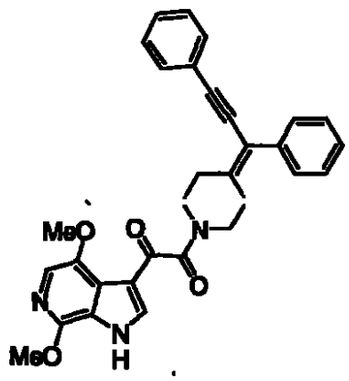
Prepared according to the general method to give the title compound (59% yield) as a solid:

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 and 9.14 (br s, 1H), 8.02 and 8.01 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.46 and 7.44 (s, 1H), 7.39–7.23 (m, 5H), 4.28 and 4.22 (s, 1H), 4.05 and 4.04 (s, 3H), 3.93 and 3.92 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H), 3.39 and 3.34 (s; 3H), 2.88 (dd, = 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J= 5.8, 6.3 Hz, 1H), 2.43 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H).

LCMS m/e 474 $(M+H)^+$.

Example 118

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(2-phenylethyn-1-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



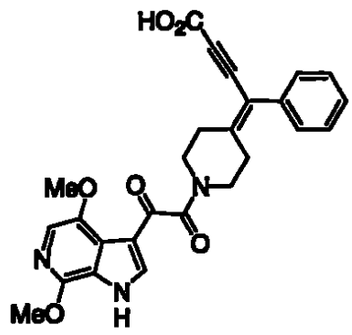
Prepared according to the general method to give the title compound (29% yield) as a solid:

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.04 and 8.02 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.46–7.27 (m, 11H), 4.05 and 4.04, (s, 3H), 3.94 and 3.93 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.69 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J= 5.5, 5.8Hz, 1H), 3.41 (dd, J= 5.1, 6.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J= 5.8, 5.5 Hz, 1H), 2.56 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.49 (t, J= 5.8 Hz, 1H).

LCMS m/e 506 $(M+H)^+$.

Example 119

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(2-carboxyethyn-1-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:

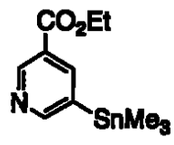


To a solution of LDA [prepared from iPr_2NH (0.15 mL, 1.070 mmol) and n-BuLi (0.52 mL, 0.936 mmol)] in THF (3 mL) at –78°C under Ar was added 1-[4-(1-phenyl-1-ethynyl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione (0.160 g, 0.373 mmol). The solution was allowed to stir for 30 min and then a large excess of powdered dry ice was added directly into the flask. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight and was then quenched with 10% aqueous HCl. The mixture was extracted with EtOAc (x3) and the combined organic layers were washed (H_2O, brine), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound as a colorless solid (0.026 g, 15%):

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 and 8.12 (s, 1H), 7.42–7.26 (m, 6H), 4.04 and 4.03, (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86–3.88 (m 1H), 3.69 (dd, J= 5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.97 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J= 5.1, 6.3 Hz, 1H), 2.54 (dd, J= 5.5, 6.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, J= 5.1, 6.3 Hz, 1H).

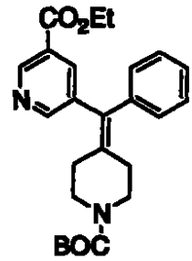
LCMS m/e 474 $(M+H)^+$.

Preparation of 3-Trimethylstannyl-5-carboxyethylpyridine:



A mixture of 3-bromo-5-carboxyethylpyridine (0.108 g, 0.469 mmol), hexamethylditin (0.088 mL, 0.422 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.010 g, 0.008 mmol) in dry THF (2 mL) was degassed with a stream of Ar bubbles for 10 min. The reaction vessel was then sealed and the mixture was heated at 80°C (oil bath temperature) for 16 h. The cooled mixture was then evaporated to dryness and the residue chromatographed (SiO_2/ hexane-EtOAc, 1:1) to give the title compound (0.113 g, 77%) as a clear yellow oil:
LCMS: m/e 316 $(M+H)^+$.

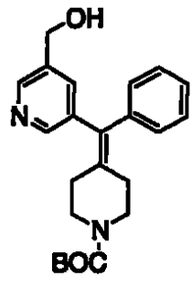
Preparation of 4-(1-Phenyl-1-(5-carboxyethylpyridin-3yl)-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:



A mixture of 3-trimethylstannyl-5-carboxyethylpyridine (0.298 g, 0.949 mmol) and 4-(1-bromo-1-phenyl-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.334 mL, 0.949 mmol) in dry THF (5 mL) was degassed with a stream of Ar bubbles for 10 min. To this solution was added bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (0.033 g, 0.047 mmol) and then the reaction vessel was sealed and the mixture was heated at 90°C (oil bath temperature) for 16 h. The cooled mixture was then evaporated to dryness and the residue chromatographed (SiO_2/ hexane-EtOAc, 7:3) to give the title compound (0.294 g, 73%) as a clear yellow oil:
^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.48 (s, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (m, 3H).
LCMS: m/e 423 $(M+H)^+$.

131

Preparation of 4-(1-Phenyl-1-(5-hydroxymethylpyridin-3yl)-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:

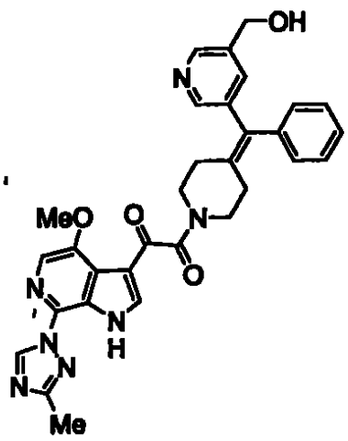


To a solution of 4-(1-phenyl-1-(5-carboxyethylpyridin-3yl)-methylene)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.058 g, 0.137 mmol) in dry THF (2 mL) was added LAH (0.334 mL, 0.949 mmol) portionwise over 10 min. The mixture was stirred at room temperature for an additional 30 min and then it was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (5 mL). The resulting mixture was filtered and the filtrate concentrated to dryness to give the title compound (0.046 g, 87%) as a clear brown oil:

LCMS: m/e 381 $(M+H)^+$.

Example 120

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-hydroxymethylpyridin-3-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



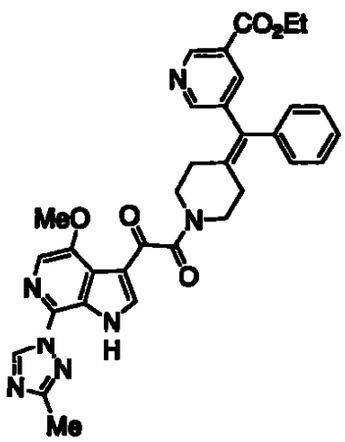
Prepared analogously to the general method of Example 70 to give the title compound as a white solid (8% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) □11.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.49-8.41 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 7.75 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 4H), 1.60 (br s, 1H).

LCMS: m/e 564 $(M+H)^+$.

Example 121

Preparation of 1-[4-(1-Phenyl-1-(5-carboxyethylpyridin-3-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-[4-methoxy-7-(3-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)-6-azaindol-3-yl]-ethane-1,2-dione:



Prepared analogously to the general method of Example 70 to give the title compound as a white solid (12% yield):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37-7.07 (m, 6H), 4.38 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.38 (t, J= 7.1 Hz, 3H).

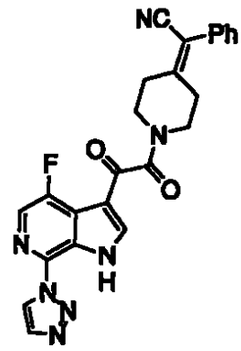
LCMS: m/e 606 $(M+H)^+$.

132

Additional Experimental procedures

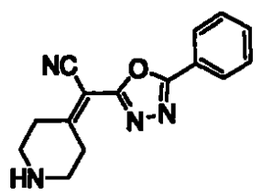
Example 129a

{1-[2-(4-Fluoro-7-[1,2,3]triazol-1-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-2-oxo-acetyl]-piperidin-4-ylidene}-phenyl-acetonitrile



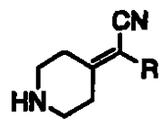
Example 129a was prepared analogously to Example 110.

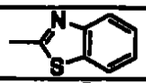
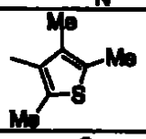
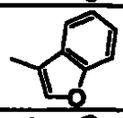
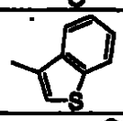
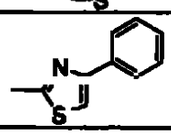
Preparation of 4-[1-Cyano-1-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene]-piperidine:



To a mixture of N-Boc-4-piperidone (0.200 g, 1.00 mmol) and 2-(cyanomethyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole in dry THF (5 mL), at 5°C under Ar, was added NaHMDS solution (1M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol) and the mixture was then stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with MeOH (1 mL) and then the mixture was evaporated to dryness. The residue was taken up in HCl-dioxane (4 M, 2 mL) and the reaction mixture was kept at room temperature for 20 h before again being evaporated to dryness. The residue was taken up in EtOAc, washed (sat. $NaHCO_3$ x2, brine), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound (0.212 g, 80%) as a dark red semi-solid, which was used as such in the next step: LCMS m/e 267 $(M+H)^+$.

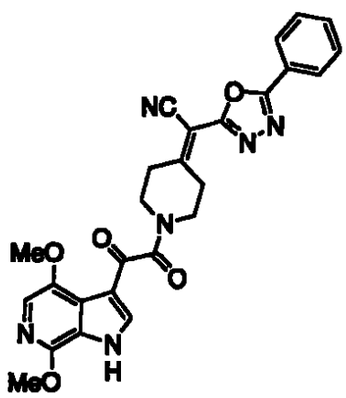
TABLE X: Representative cyanovinylpiperidine intermediates



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

Example 122

Preparation of 1-[4-(1-Cyano-1-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



General Method: To a solution of oxalyl chloride (0.030 mL, 0.34 mmol) in DCM (4 mL), at 5°C under Ar, was added DMF (0.02 mL) and stirring was continued at the

same temperature for 10 min. The mixture was then cooled at -20°C, a solution of 4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl-oxoacetic acid (0.060 g, 0.24 mmol) in NMP-DCM (1:2, 1.5 mL) was added dropwise, and stirring was continued at –20°C for 1 h. To this mixture was added a mixture of 4-[1-cyano-1-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methylene]-piperidine (0.064 g, 0.24 mmol) and Hünig's base (0.080 mL, 0.48 mmol) in DCM (1.5 mL). This mixture was stirred at 5°C for 1 h and then it was evaporated to dryness. The residue was purified by preparative HPLC to give the title compound (0.037 g, 31%) as a beige solid:

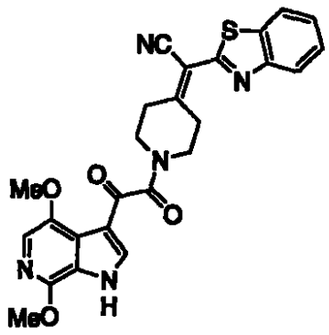
^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (m, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.99 (m, 2H).

LCMS m/e 499 $(M+H)^+$.

Compound Examples 123-129 were prepared analogously to Example 122.

Example 123

Preparation of 1-[4-(1-Cyano-1-benzothiazol-2-yl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



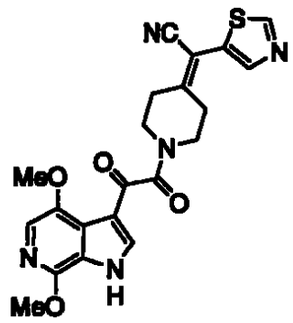
Prepared according to the general method above to give the title compound (20% yield) as beige solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.95 (m, 2H).

LCMS m/e 488 $(M+H)^+$.

Example 124

Preparation of 1-[4-(1-Cyano-1-thiazol-5-yl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



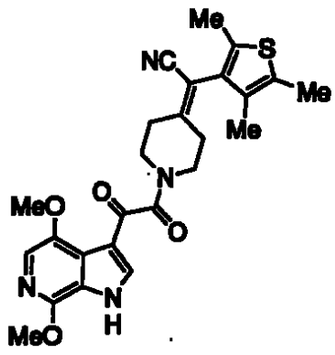
Prepared according to the general method above to give the title compound (51% yield) as white solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (br s,1H), 8.79 (s, 0.5H), 8.72 (s, 0.5H), 7.96 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (s, 0.5H), 7.36 (s, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (dd,J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd,J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.50 (dd,J= 6.0, 5.6 Hz, 1H), 3.14 (dd,J= 6.1, 6.0 Hz, 1H), 3.08 (dd,J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.90 (dd,J= 6.1, 6.0 Hz, 1H), 2.84 (dd,J= 5.6, 3.9 Hz, 1H)

LCMS m/e 438 $(M+H)^+$.

Example 125

Preparation of 1-[4-(1-Cyano-1-(2,3,5-trimethylthien-4-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



Prepared according to the general method above to give the title compound (2 yield) as yellow solid:

Prepared according to the general method above to give the title compound (15% yield) a white solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (br s, 1H), 8.0-7.75 (m, 3H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 4H), 4.02 (s, 1.5H), 4.01 (s, 1.5H), 3.91 (dd, J= 6.0, 6.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.42 (dd, J= 6.0, 5.6 Hz, 1H), 3.39 (dd, J= 5.6, 5.5 Hz, 1H) 2.96 (dd, J= 6.0, 5.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J= 6.1, 5.6 Hz, 1H).

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

Biology

- "μM" means micromolar;
- "mL" means milliliter;
- "μl" means microliter;
- "mg" means milligram;

The materials and experimental procedures used to obtain the results reported in Tables 1-2 are described below.

Cells:

- Virus production-Human embryonic Kidney cell line, 293T, was propagated in Dulbecco's Modified Eagle Medium (Invitrogen, Carlsbad, CA) containing 10% fetal Bovine serum (FBS, Sigma, St. Louis , MO).
- Virus infection- Human epithelial cell line, HeLa, expressing the HIV-1 receptor CD4 was propagated in Dulbecco's Modified Eagle Medium (Invitrogen, Carlsbad, CA) containing 10% fetal Bovine serum (FBS, Sigma, St. Louis , MO) and supplemented with 0.2 mg/mL Geneticin (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Virus-Single-round infectious reporter virus was produced by co-transfecting human embryonic Kidney 293 cells with an HIV-1 envelope DNA expression vector and a proviral cDNA containing an envelope deletion mutation and the luciferase reporter gene inserted in place of HIV-1 nef sequences (Chen et al, Ref. 41). Transfections

were performed using lipofectAMINE PLUS reagent as described by the manufacturer (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Experiment

1. HeLa CD4 cells were plated in 96 well plates at a cell density of 1 X 10^4 cells per well in 100 µl Dulbecco's Modified Eagle Medium containing 10 % fetal Bovine serum and incubated overnight.

2. Compound was added in a 2 µl dimethylsulfoxide solution, so that the final assay concentration would be ≤10 µM.

3. 100 µl of single-round infectious reporter virus in Dulbecco's Modified Eagle Medium was then added to the plated cells and compound at an approximate multiplicity of infection (MOI) of 0.01, resulting in a final volume of 200 µl per well.

4. Virally-infected cells were incubated at 37 degrees Celsius, in a CO_2 incubator, and harvested 72 h after infection.

5. Viral infection was monitored by measuring luciferase expression from viral DNA in the infected cells using a luciferase reporter gene assay kit, as described by the manufacturer (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Infected cell supernatants were removed and 50 µl of lysis buffer was added per well. After 15 minutes, 50 µl of freshly-reconstituted luciferase assay reagent was added per well. Luciferase activity was then quantified by measuring luminescence using a Wallac microbeta scintillation counter.

6. The percent inhibition for each compound was calculated by quantifying the level of luciferase expression in cells infected in the presence of each compound as a percentage of that observed for cells infected in the absence of compound and subtracting such a determined value from 100.

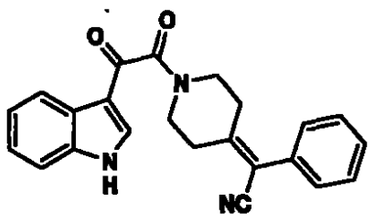
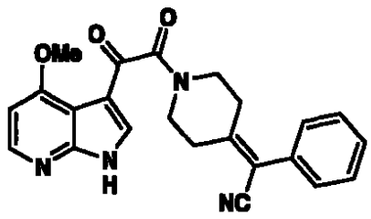
7. An EC_{50} provides a method for comparing the antiviral potency of the compounds of this invention. The effective concentration for fifty percent inhibition (EC_{50}) was calculated with the Microsoft Excel Xlfit curve fitting software. For each compound, curves were generated from percent inhibition calculated at 10 different concentrations by using a four paramenter logistic model (model 205). The EC_{50} data for the compounds is shown in Table 2. Table 1 is the key for the data in Table 2.

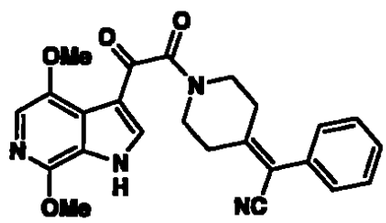
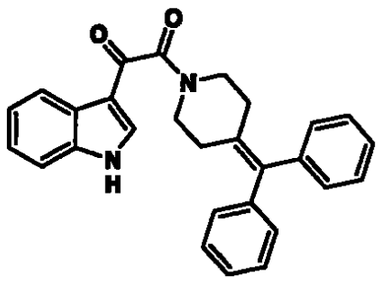
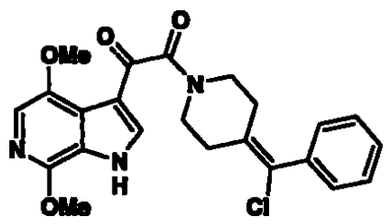
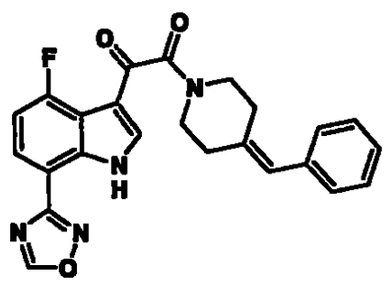
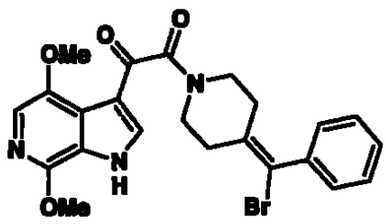
Results

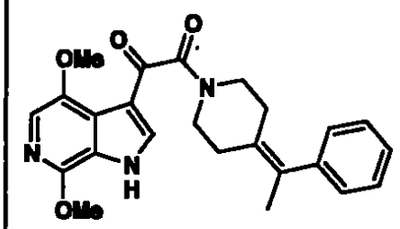
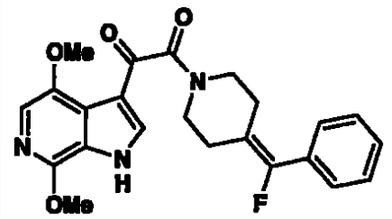
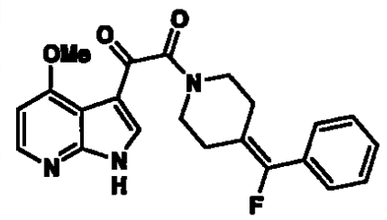
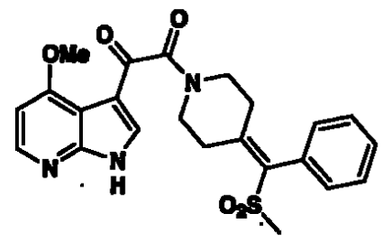
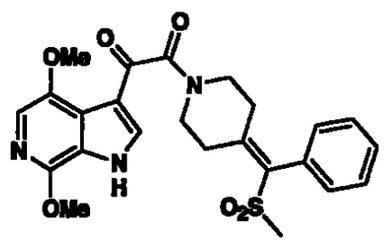
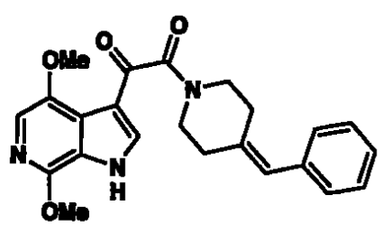
Table 1. Biological Data Key for EC_{50}s

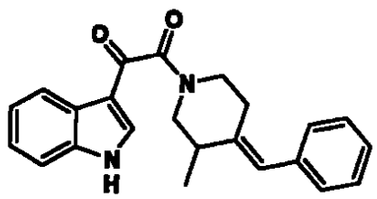
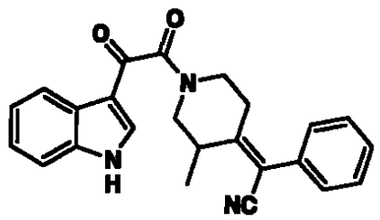
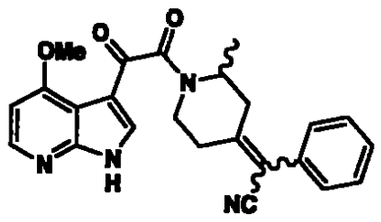
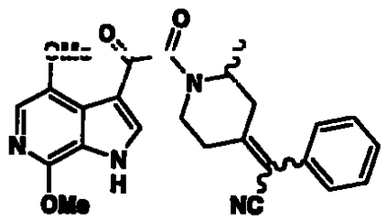
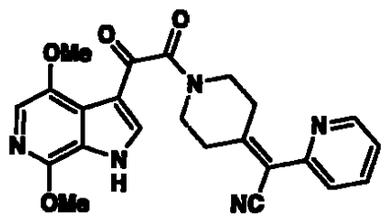
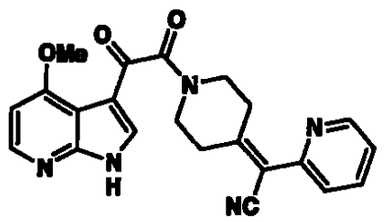
Compounds with EC_{50}s >5μM	Compounds with EC_{50}s >1 μM but <5μM	Compounds with EC_{50} < 1 μM
Group C	Group B	Group A

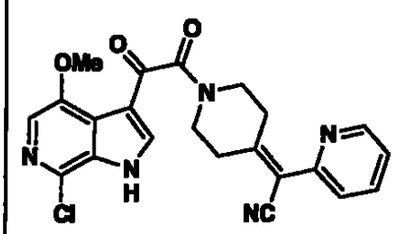
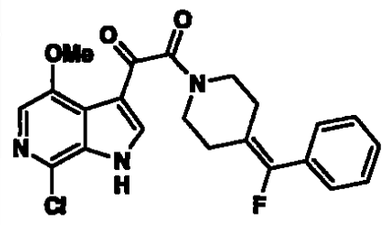
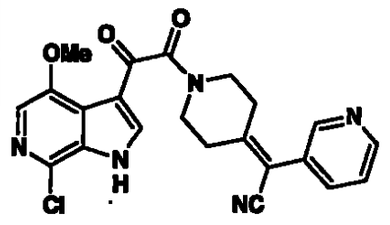
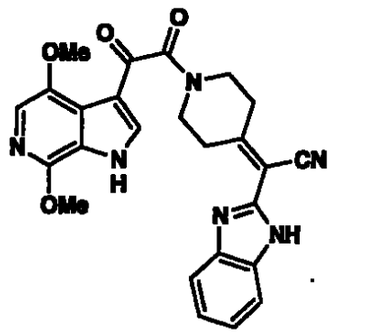
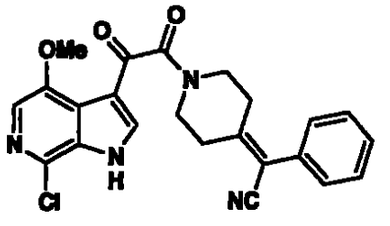
Table 2

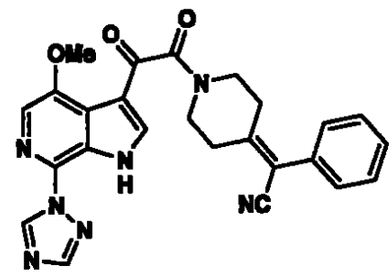
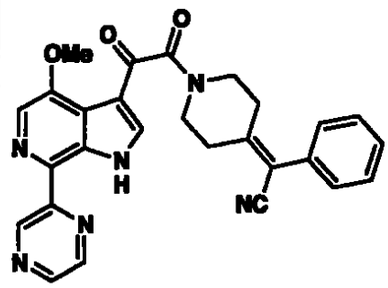
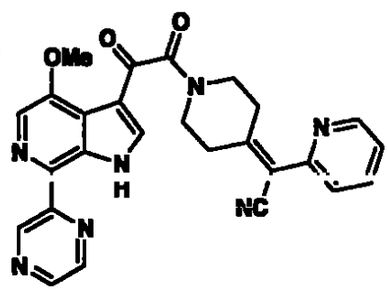
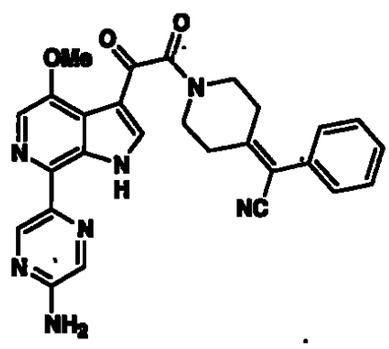
Compd. Number	Structure	EC_{50} Group from Table 1
Ia Example 1		B
Ib Example 2		A

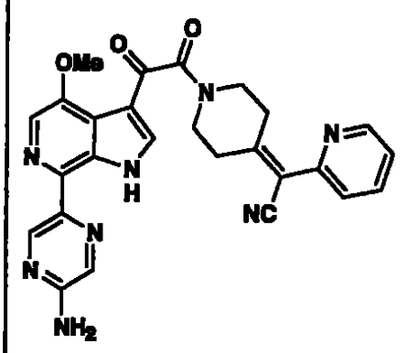
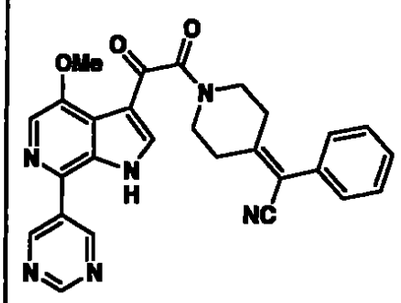
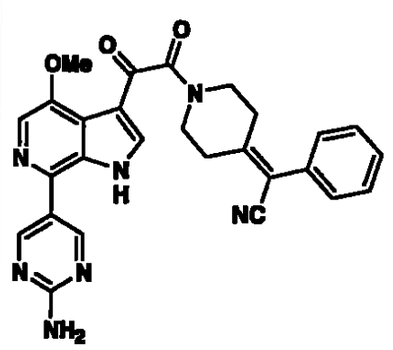
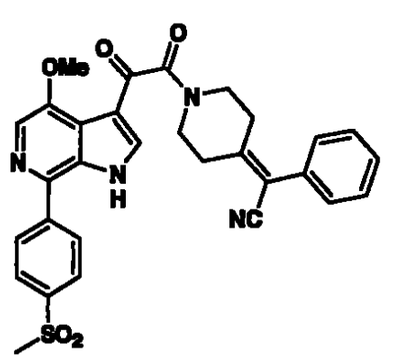
Ic Example 3		A
Id Example 4		B
Ie Example 5		A
If Example 6		A
Ig Example 7		A

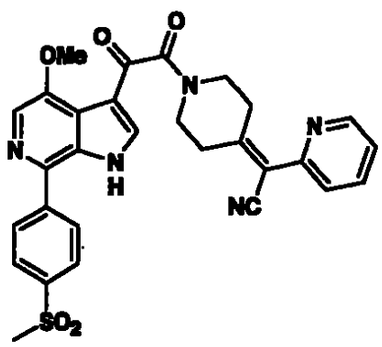
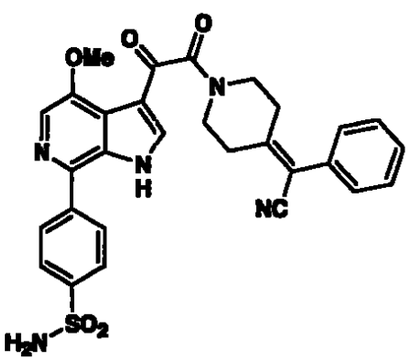
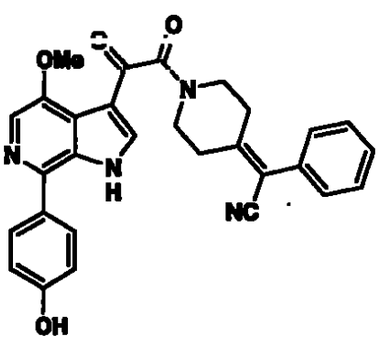
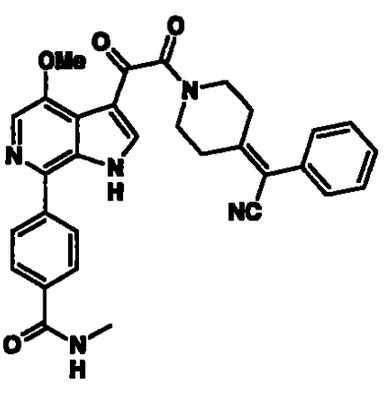
Ih Example 8		A
Ii Example 9		A
Ij Example 10		A
Ik Example 11		
Il Example 12		B
Im Example 13		C

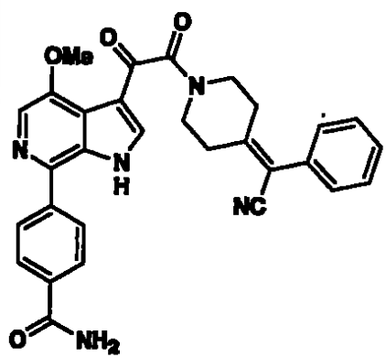
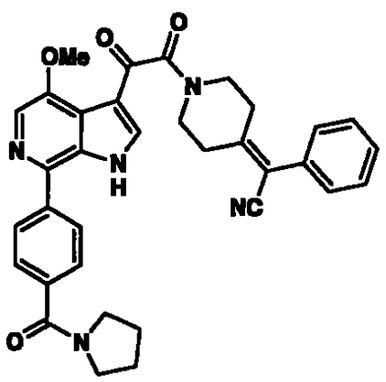
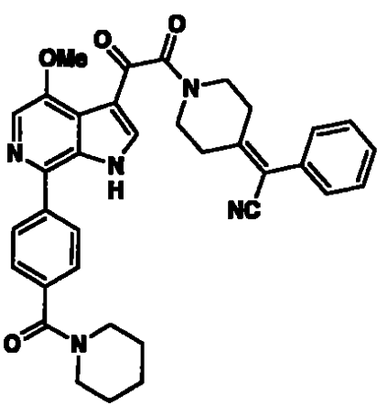
In Example 14		B
Io Example 15		A
Ip Example 16		A
Iq Example 17		A
Is Example 18		A
It Example 19		A

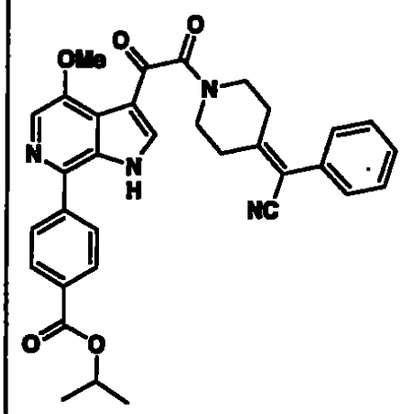
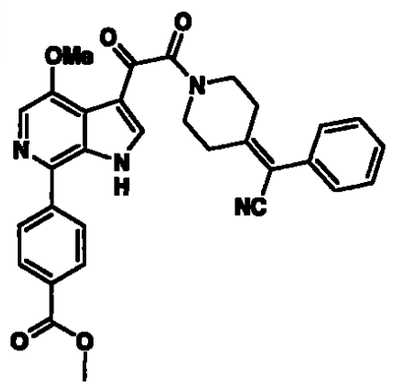
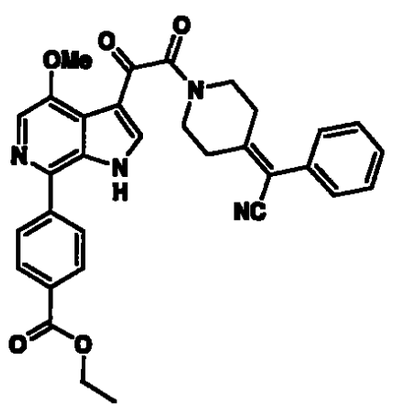
Iu Example 20		A
Iv Example 21		A
Iw Example 22		A
Ix Example 23		A
Iy Example 24		A

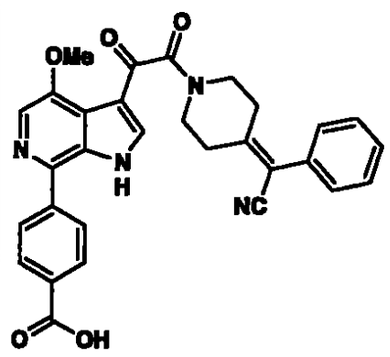
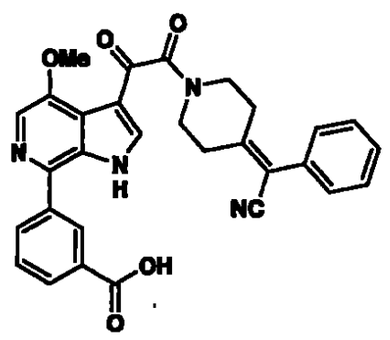
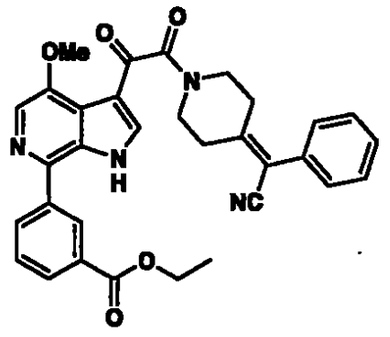
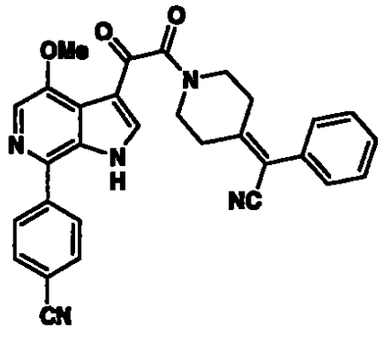
Example 25		A
I-C-001 Example 26		A
I-C-002 Example 27		A
I-C-003 Example 28		A

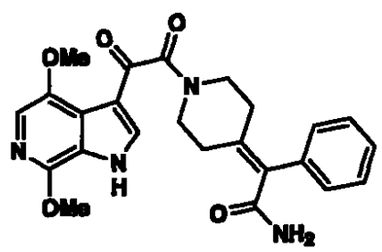
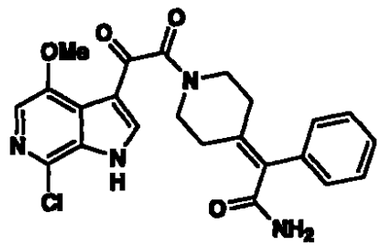
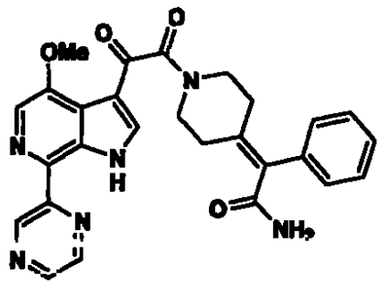
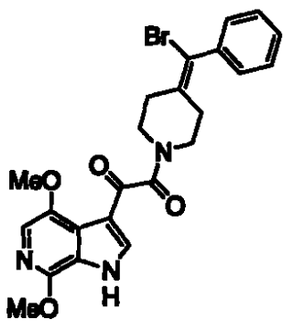
I-C-004 Example 29		A
I-C-005 Example 30		A
I-C-006 Example 31		A
I-C-007 Example 32		A

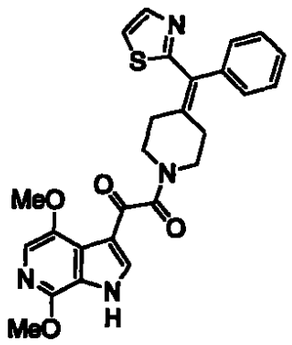
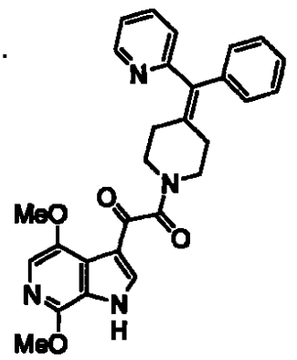
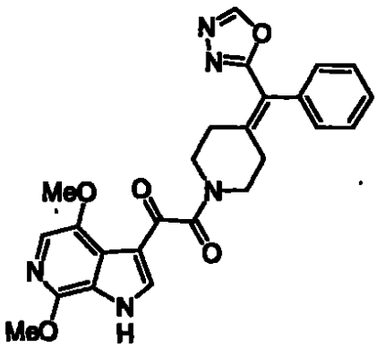
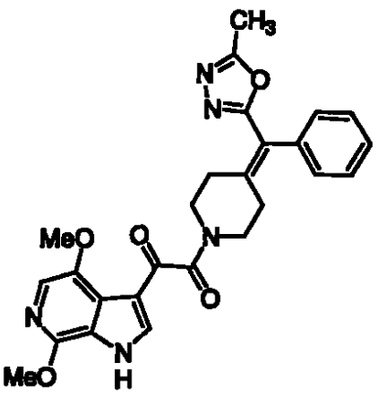
I-C-008 Example 33		A
I-C-009 Example 34		A
I-C-010 Example 35		A
I-C-011 Example 36		A

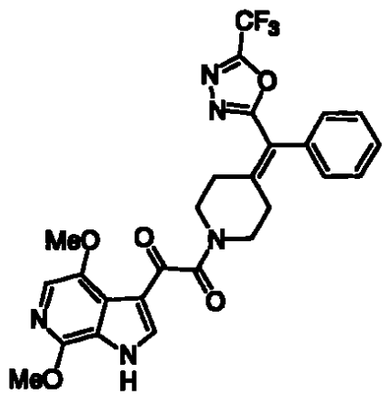
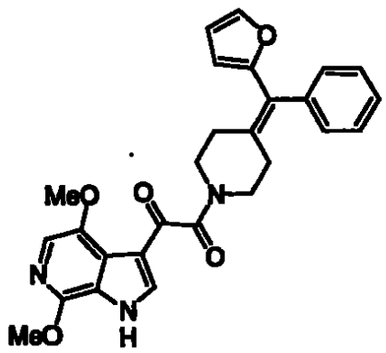
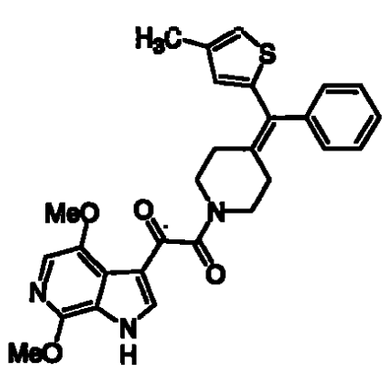
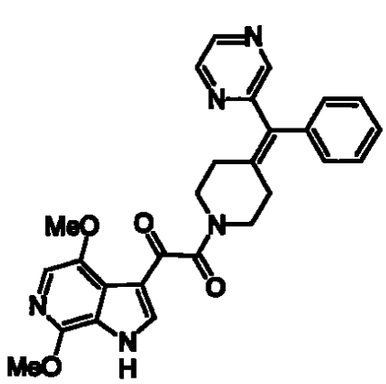
I-C-012 Example 37		A
I-C-013 Example 38		A
I-C-014 Example 39		A

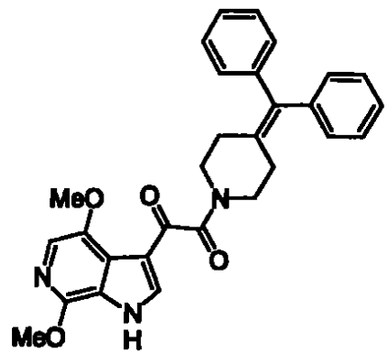
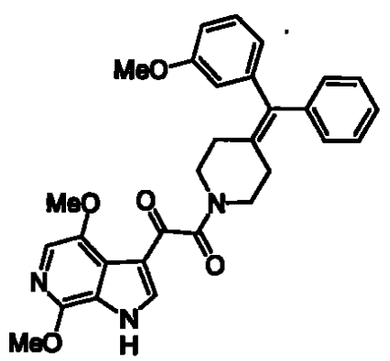
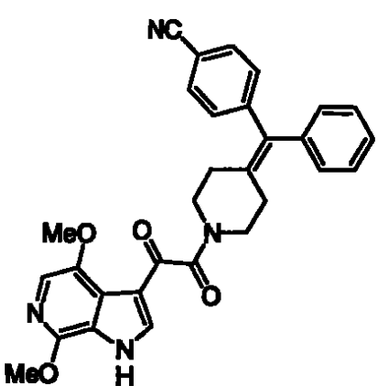
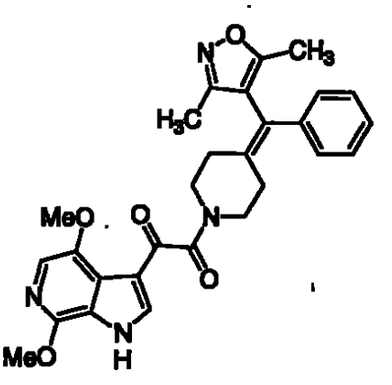
I-C-015 Example 40		A
I-C-016 Example 41		A
I-C-017 Example 42		A

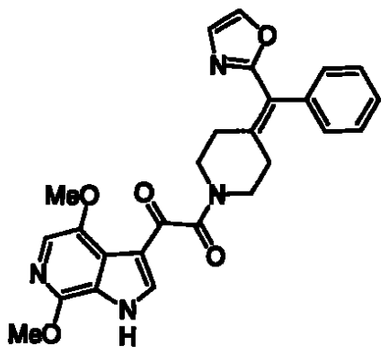
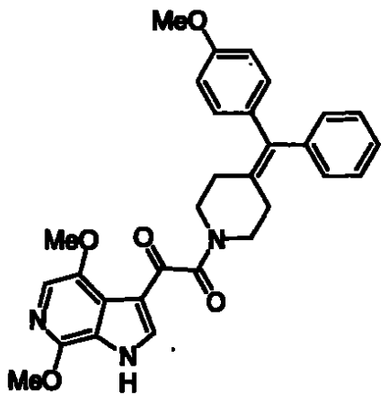
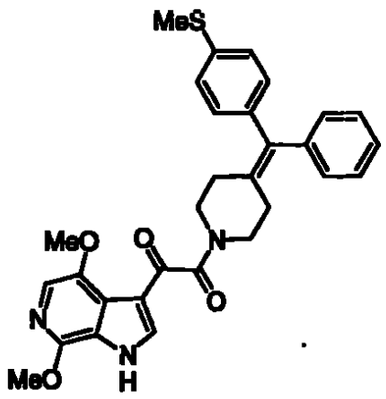
I-C-018 Example 43		A
I-C-019 Example 44		A
I-C-020 Example 45		A
I-C-021 Example 46		A

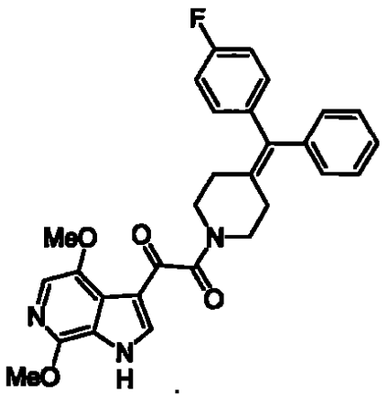
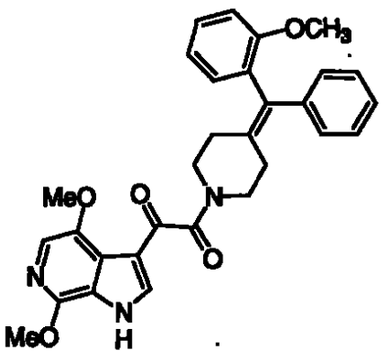
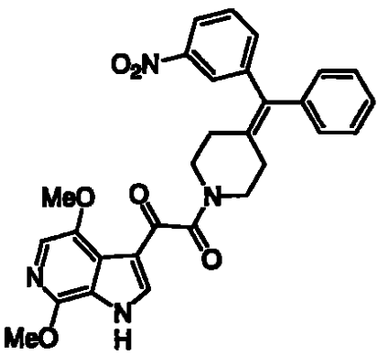
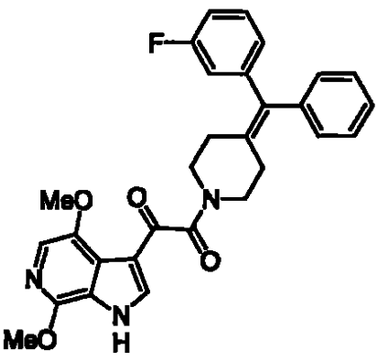
I-A-001 Example 47		A
I-A-002 Example 48		B
I-A-003 Example 49		A
Example 48a		A

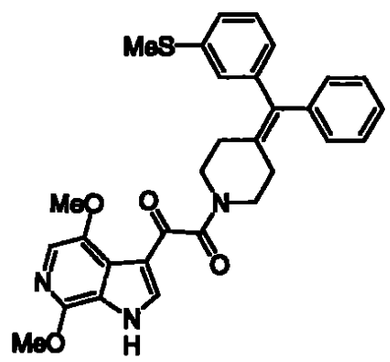
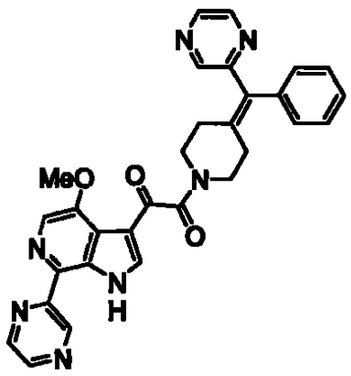
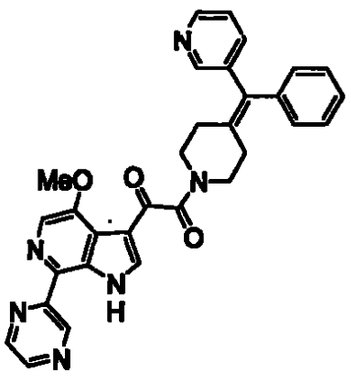
Example 49a		A
Example 50		A
Example 51		A
Example 52		A

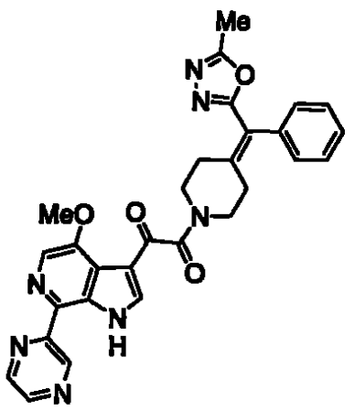
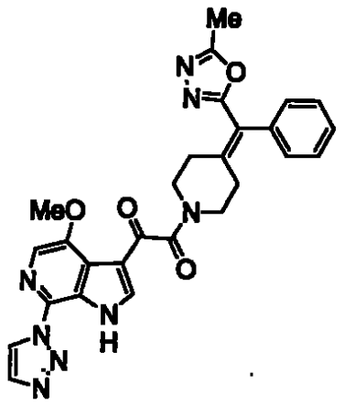
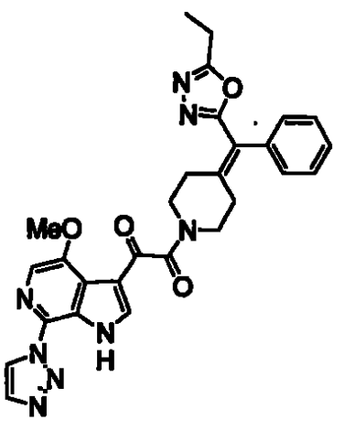
Example 53		A
Example 54		A
Example 55		A
Example 56		A

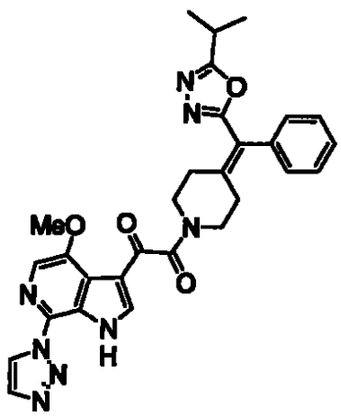
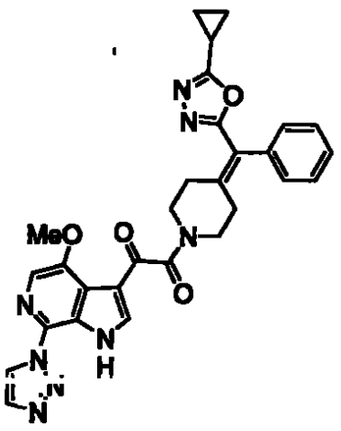
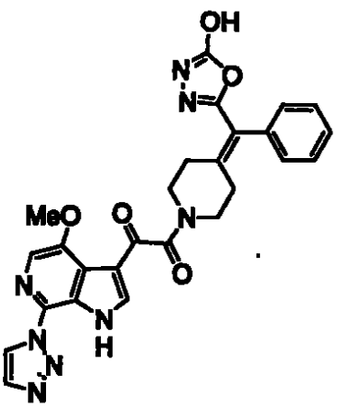
Example 57		A
Example 58		A
Example 59		A
Example 60		A

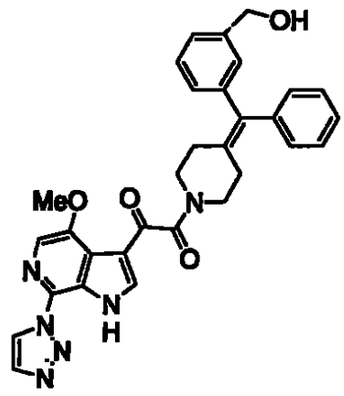
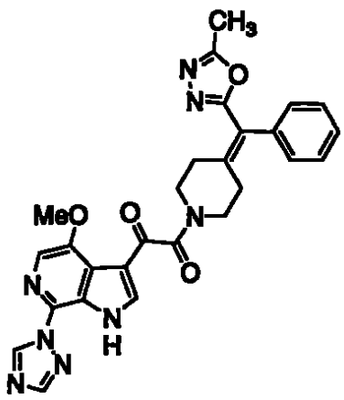
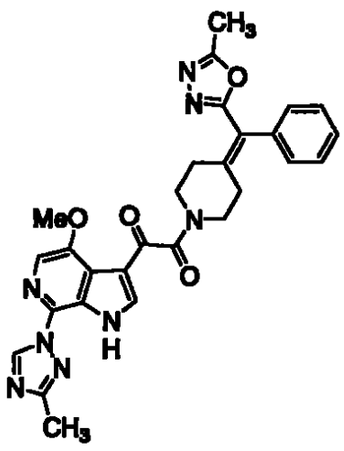
Example 61		A
Example 62		A
Example 63		A

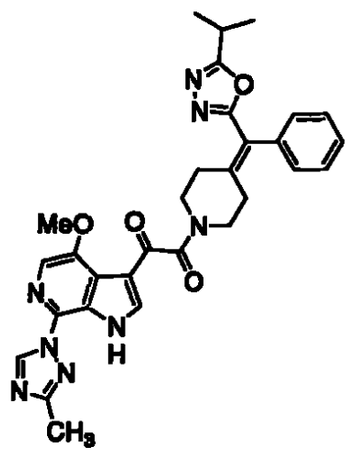
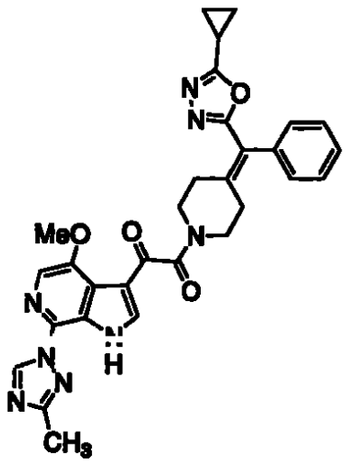
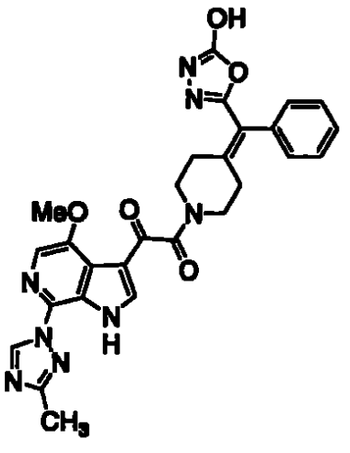
Example 64		A
Example 65		A
Example 66		A
Example 67		A

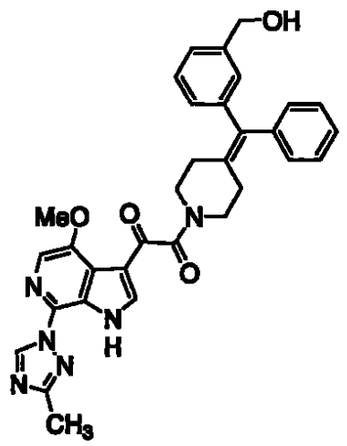
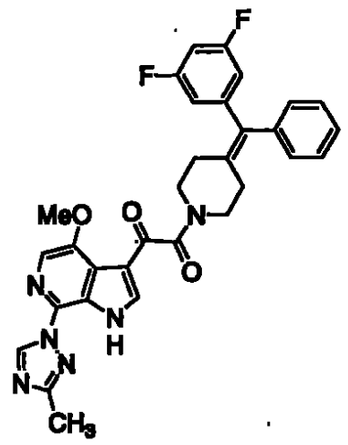
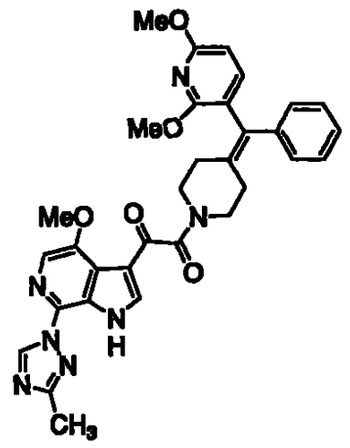
Example 68		A
Example 70		A
Example 71		A

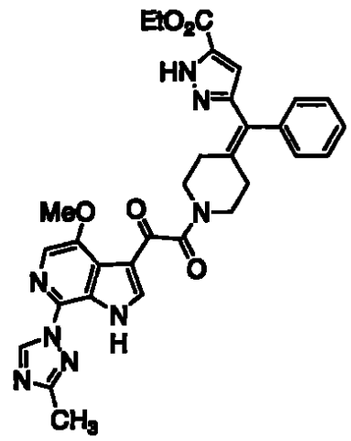
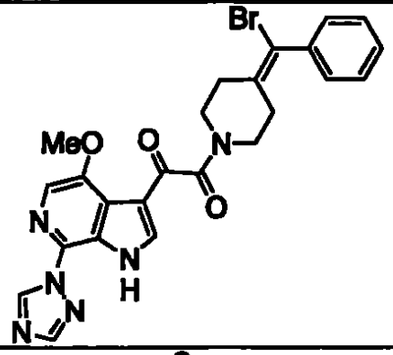
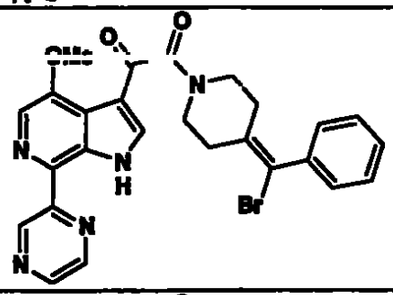
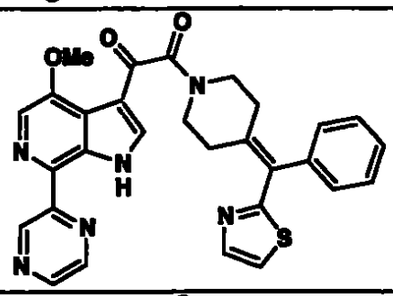
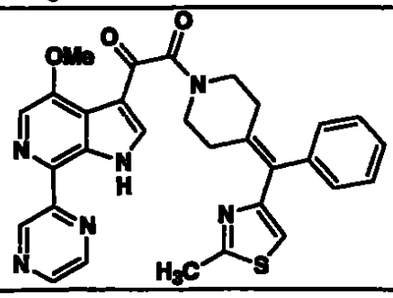
Example 72		A
Example 73		A
Example 74		A

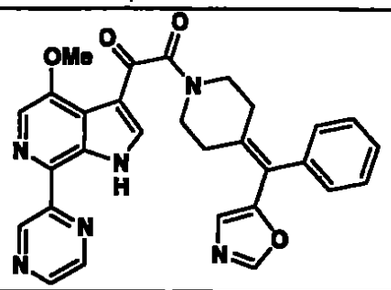
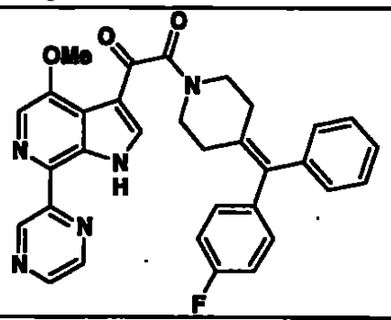
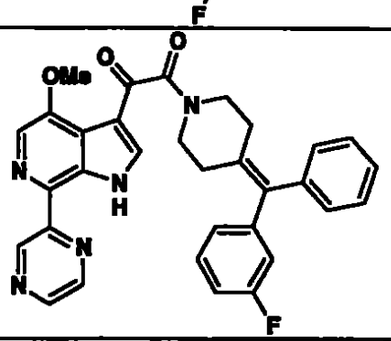
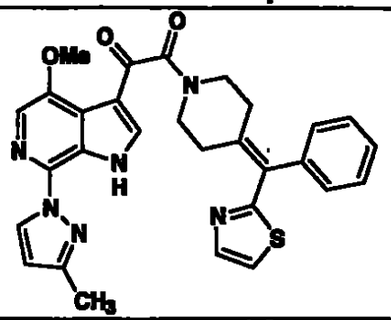
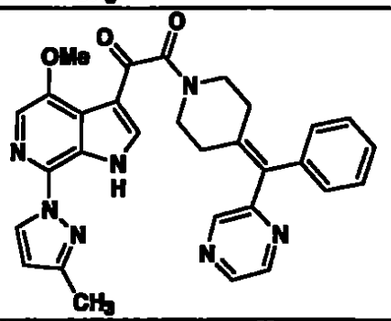
Example 75		A
Example 76		A
Example 77		A

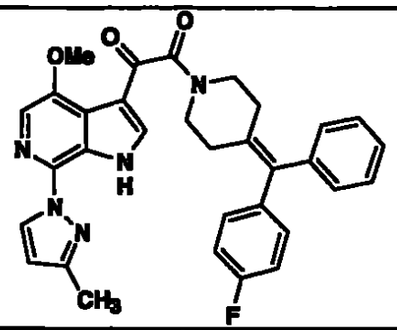
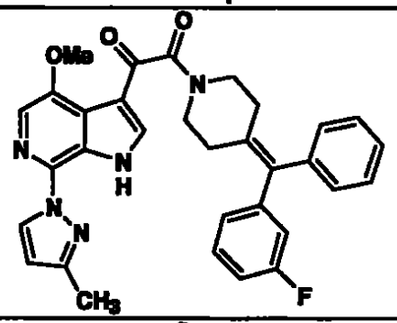
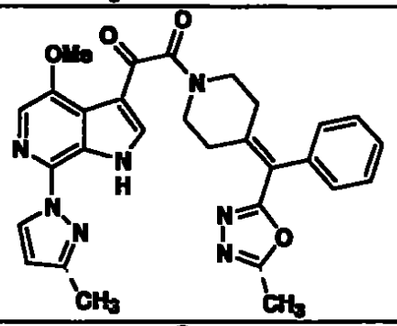
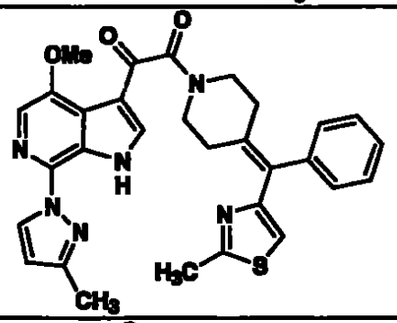
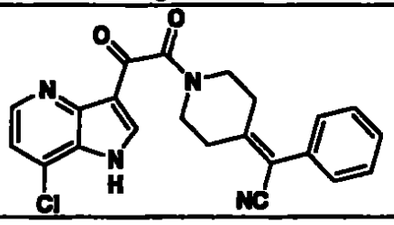
Example 78		A
Example 79		A
Example 80		A

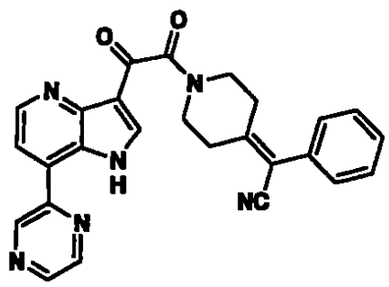
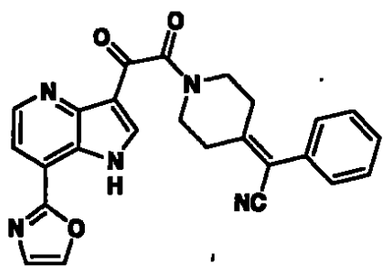
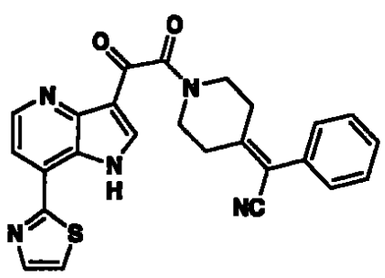
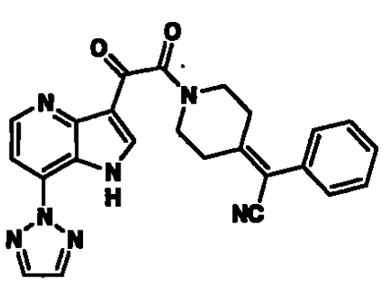
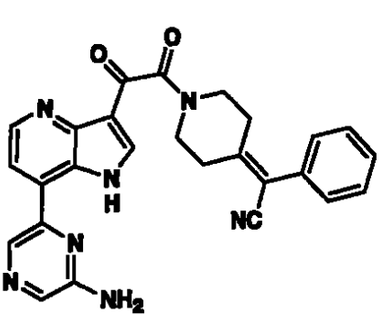
Example 81		A
Example 82		A
Example 83		A

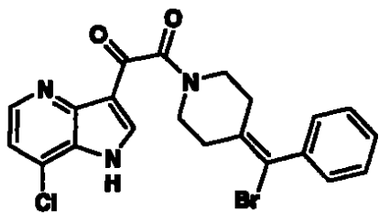
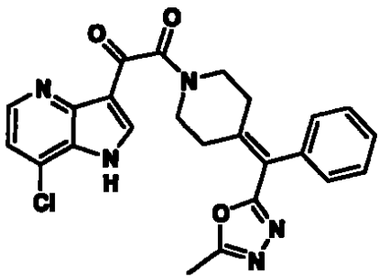
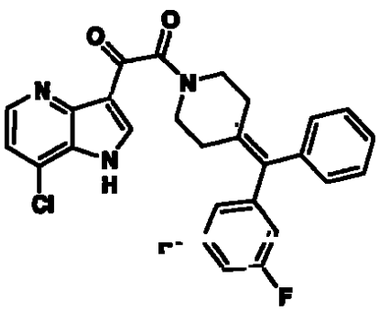
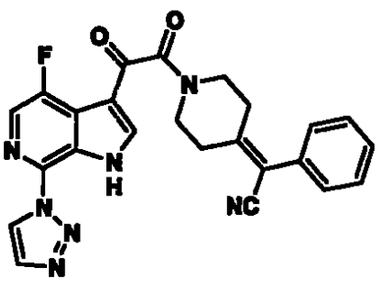
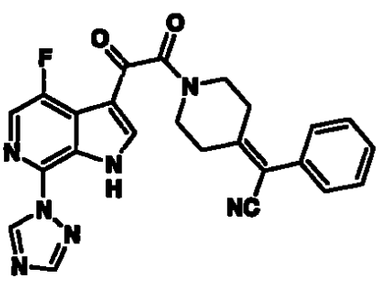
Example 84		A
Example 85		A
Example 86		

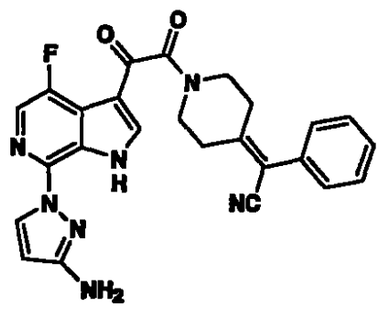
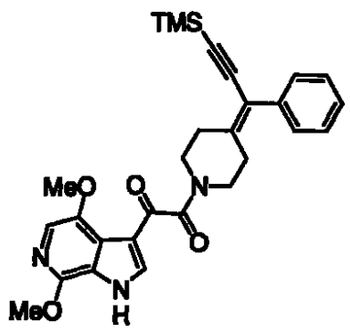
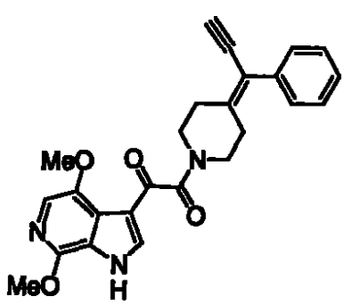
Example 87		A
Example 88		A
Example 89		A
Example 90		A
Example 91		A

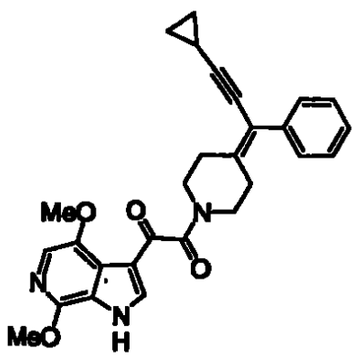
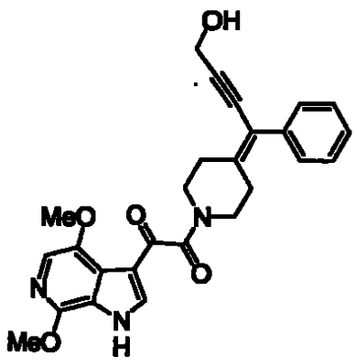
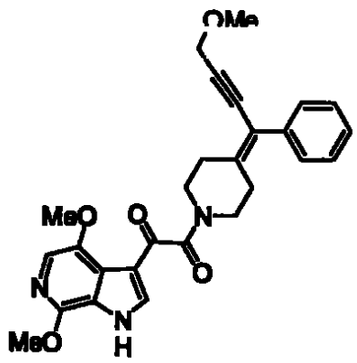
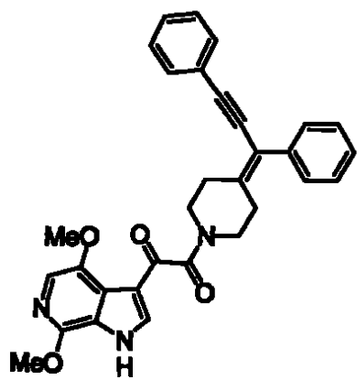
Example 92		A
Example 93		A
Example 94		A
Example 95		A
Example 96		A

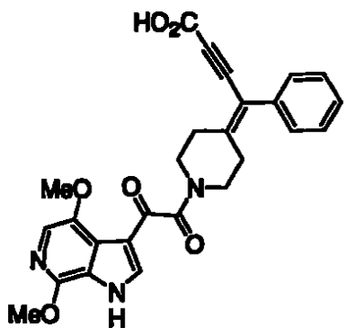
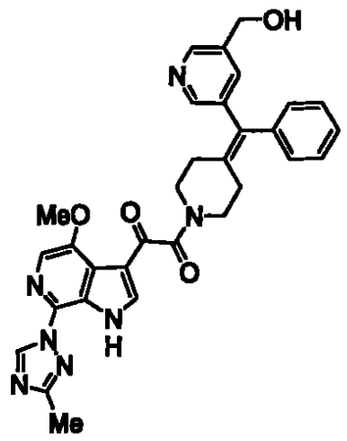
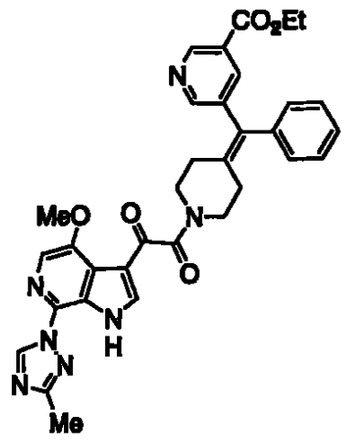
Example 97		A
Example 98		A
Example 99		A
Example 100		A
Example 101		A

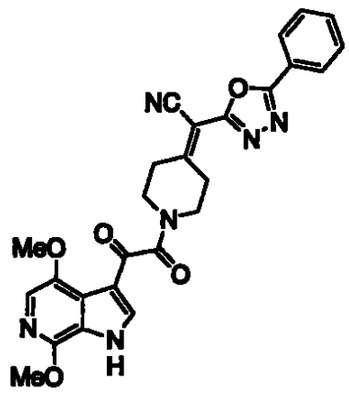
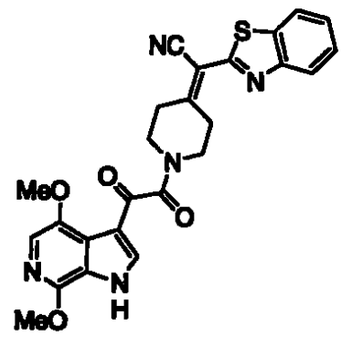
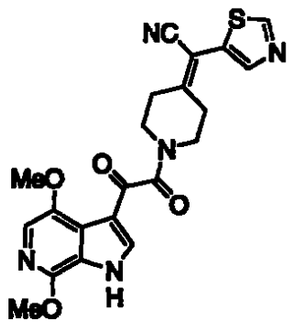
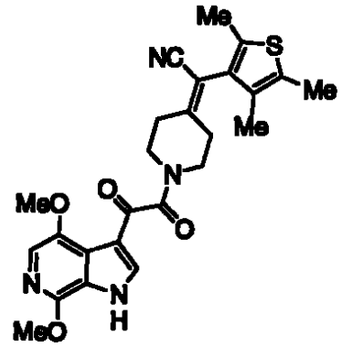
Example 102		A
Example 103		A
Example 104		A
Example 105		A
Example 106		A

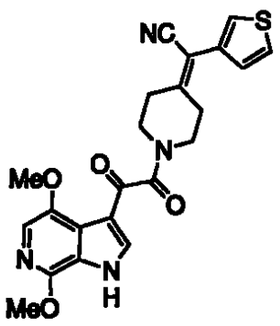
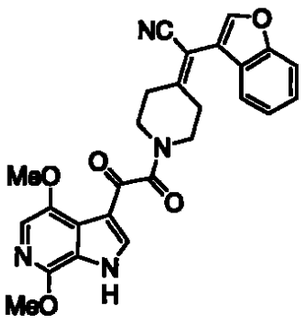
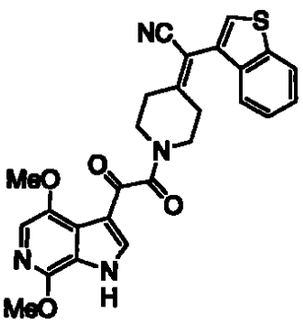
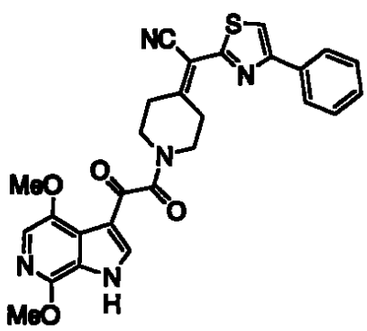
Example 107		A
Example 108		A
Example 109		A
Example 109A		A
Example 110		A

Example 111		A
Example 112		A
Example 113		A
Example 114		A

Example 115		A
Example 116		A
Example 117		A
Example 118		A

Example 119		A
Example 120		A
Example 121		AA

Example 122		C
Example 123		C
Example 124		A
Example 125		C

Example 126		A
Example 127		A
Example 128		A
Example 129		C

The compounds of the present invention may be administered orally, parenterally (including subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques), by inhalation spray, or rectally, in

dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and diluents.

Thus, in accordance with the present invention, there is further provided a method of treating and a pharmaceutical composition for treating viral infections such as HIV infection and AIDS. The treatment involves administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical carrier and a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

The pharmaceutical composition may be in the form of orally administrable suspensions or tablets; nasal sprays, sterile injectable preparations, for example, as sterile injectable aqueous or oleagenous suspensions or suppositories.

When administered orally as a suspension, these compositions are prepared according to techniques well known in the art of pharmaceutical formulation and may contain microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweetening/flavoring agents known in the art. As immediate release tablets, these compositions may contain microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents, and lubricants known in the art.

The injectable solutions or suspensions may be formulated according to known art, using suitable non-toxic, parenterally acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution or isotonic sodium chloride solution, or suitable dispersing or wetting and suspending agents, such as sterile, bland, fixed oils, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

The compounds of this invention can be administered orally to humans in a dosage range of 1 to 100 mg/kg body weight in divided doses. One preferred dosage range is 1 to 10 mg/kg body weight orally in divided doses. Another preferred dosage range is 1 to 20 mg/kg body weight in divided doses. It will be understood, however,

that the specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts thereof,

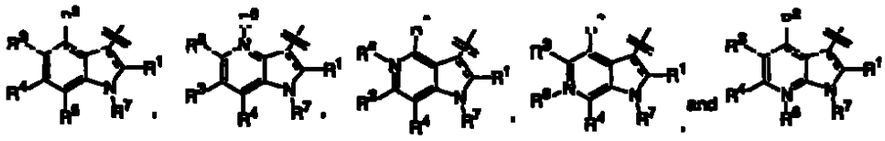


(I)

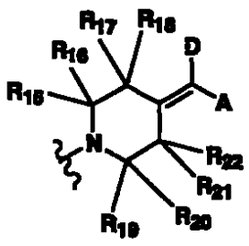
wherein:

Z is  ;

Q is selected from the group consisting of:



-W- is



R^1, R^2, R^3, R^4, and R^5, are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, nitro, $COOR^8$, XR^9, and B;

m is 1 or 2;

R^6 is O or does not exist;

R^7 is $(CH_2)_nR^{10}$;

n is 0-6;

R^{10} is selected from the group consisting of H, (C_{1-6})alkyl, -C(O)-(C_{1-6})alkyl, C(O)-phenyl and $CONR^{11}R^{12}$;

R^{11} and R^{12} are each independently H, (C_{1-6})alkyl or phenyl;

- - represents a carbon-carbon bond or does not exist;

D is selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, halogen, cyano, $-CONR^{32}R^{33}$, -SO2 R^{32}, COR^{32}, $COOR^8$, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, phenyl and heteroaryl ; wherein said (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl;

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one to three same or different members selected from the group K; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, benzooxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, tetrazinyl, triazinyl and triazolyl; with the proviso that when m is 1 and A is benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl or 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, D is not –H;

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} are each independently selected from the group consisting of H and (C_{1-6})alkyl; wherein (C_{1-6})alkyl is optionally substituted with one to three same or different halogen, amino, OH, CN or NO_2;

B is selected from the group consisting of (C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl, $C(O)NR^{23}R^{24}$, phenyl and heteroaryl; wherein said (C_{1-6})alkyl, phenyl and heteroaryl are independently optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to three same or different substituents selected from F; heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, benzothienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, benzooxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, benzoimidazolyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, tetrazinyl, triazinyl and triazolyl;

F is selected from the group consisting of (C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl cyano, phenyl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, halogen, benzyl, $-NR^{25}C(O)-(C_{1-6})$alkyl, $-NR^{26}R^{27}$, morpholino, nitro, $-S(C_{1-6})$alkyl, -SPh, $NR^{25}S(O)_2-R^{26}$, piperazinyl, N-Me piperazinyl, C(O)H, $(CH2)_nCOOR^{28}$ and $-CONR^{29}R^{30}$; wherein said (C_{1-6})alkyl, heteroaryl, or phenyl is optionally substituted with one to three same or different halogens or one to three methyl groups; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl; heteroalicyclic is selected from the group consisting of aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperazine, N-methyl piperazine, piperidine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepine and morpholine;

G is selected from the group consisting of (C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})cycloalkyl cyano, trimethylsilyl, phenyl, heteroaryl, heteroalicyclic, hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, halogen, benzyl, $-NR^{25}C(O)-(C_{1-6})$alkyl, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, morpholino, nitro, $-S(C_{1-6})$alkyl, -SPh, $NR^{25}S(O)_2-R^{26}$, piperazinyl, N-Me piperazinyl, $(CH2)_nCOOR^{28}$ and $-CONR^{29}R^{30}$; wherein said (C_{1-6})alkyl, heteroaryl, or phenyl is optionally substituted with one to three same or different halogens or one to three methyl groups; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl,

isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl; heteroalicyclic is selected from the group consisting of aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperazine, N-methyl piperazine, piperidine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azepine and morpholine;

K is selected from the group consisting of (C_{1-3})alkyl, hydroxy, (C_{1-3})alkoxy, halogen and $-NR^{26}R^{27}$; wherein said (C_{1-6})alkyl is optionally substituted with one to three same or different halogens;

R^8, R^9 and R^{28} are selected from the group consisting of hydrogen and (C_{1-6})alkyl;

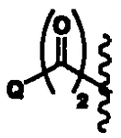
X is selected from the group consisting of NR^{31}, O and S;

R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{30}, R^{31} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkoxy, phenyl and heteroaryl; wherein said (C_{1-6})alkyl , phenyl, and heteroaryl are independently optionally substituted with one to three same or different group J; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl;

J is selected from the group consisting of (C_{1-6})alkyl, phenyl, heteroaryl, hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, halogen, benzyl, $-NR^{32}C(O)-(C_{1-6})$alkyl, $-NR^{32}R^{33}$, morpholino, nitro, $-S(C_{1-6})$alkyl, -SPh, $NR^{32}S(O)_2-R^{33}$, piperazinyl, N-Me piperazinyl, $(CH2)_nCOOR^{28}$ and $-CONR^{32}R^{33}$; wherein said (C_{1-6})alkyl, heteroaryl, or phenyl is optionally substituted with one to three same or different halogens,amino, or methyl groups; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl; and

R^{32} and R^{33} are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C_{1-6})alkyl; wherein said (C_{1-6})alkyl is optionally substituted with one to three same or different halogen, methyl, or CF_3 groups.

2. A compound of claim 1 wherein:

Z is  ;

R^1 is hydrogen;

- - represents a carbon-carbon bond; and

R^6 does not exist.

3. A compound of claim 2 wherein:

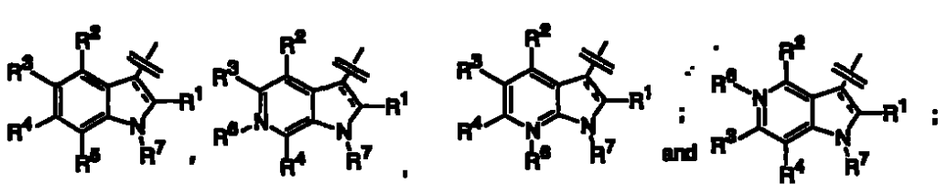
R^7 is hydrogen; and

R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} are each independently H or methyl with the proviso that a maximum of one of R^{15}-R^{22} is methyl.

4. A compound of claim 3 wherein:

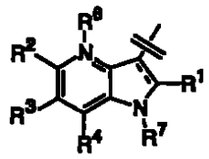
Q is a member selected from groups (A) and (B) consisting of:

(A)



provided R^2 and R^3 are each independently hydrogen, methoxy or halogen; and

(B)

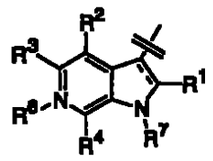
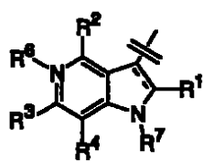


provided R^2 is hydrogen, methoxy or halogen.

5. A compound of claim 4 wherein:

Q is a member selected from groups (A), (B) and (C) consisting of:

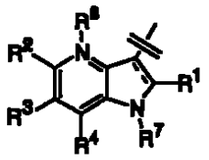
(A)


and

;

provided R^2 is hydrogen, methoxy or halogen;

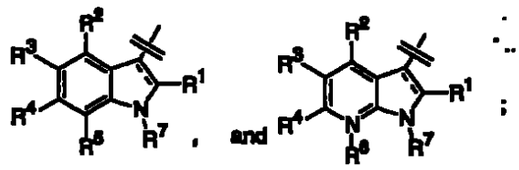
R^3 is hydrogen;

(B)



provided R^2 and R^3 are hydrogen; and

(C)

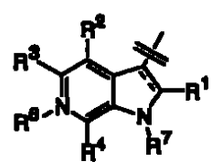


provided R^2 is hydrogen, methoxy or halogen; and

R^3 and R^4 are hydrogen.

6. A compound of claim 4 wherein:

Q is



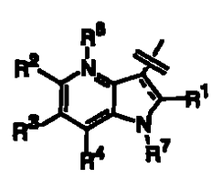
provided R^2 is hydrogen, methoxy or halogen;

R^3 is hydrogen; and

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one fluorine, hydroxy, methyl, or amino; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, furanyl and thienyl.

7. A compound of claim 4 wherein:

Q is

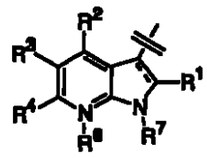


R^2 and R^3 are hydrogen; and

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one fluorine, hydroxy, methyl, or amino; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, furanyl and thienyl.

8. A compound of claim 4 wherein:

Q is



;

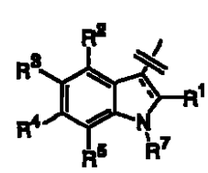
R^2 is hydrogen, methoxy or halogen;

R^3 and R^4 are hydrogen; and

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one fluorine, hydroxy, methyl, or amino; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, furanyl and thienyl.

9. A compound of claim 4 wherein:

Q is:



;

R^2 is hydrogen, methoxy or halogen;

R^3 and R^4 are hydrogen; and

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one flourine, hydroxy, methyl, or amino; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, furanyl and thienyl.

10. A compound of claim 3 wherein:

B is selected from the group consisting of $-C(O)NR^{23}R^{24}$, phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

11. A compound of claim 5 wherein:

B is selected from the group consisting of $-C(O)NR^{23}R^{24}$, phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

12. A compound of claim 6 wherein:

B is selected from the group consisting of $-C(O)NR^{23}R^{24}$, phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

13. A compound of claim 7 wherein:

B is selected from the group consisting of $-C(O)NR^{23}R^{24}$, phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three same or

different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

14. A compound of claim 9 wherein:

B is selected from the group consisting of -C(O)NR^{23}R^{24}, phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl or heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

15. A compound of claim 10 wherein:

B is -C(O)NR^{23}R^{24}.

16. A compound of claim 10 wherein:

B is heteroaryl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

17. A compound of claim 11 wherein:

B is -C(O)NR^{23}R^{24}.

18. A compound of claim 11 wherein:

B is heteroaryl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

19. A compound of claim 12 wherein:

B is -C(O)NR^{23}R^{24}.

20. A compound of claim 12 wherein:

B is heteroaryl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

21. A compound of claim 13 wherein:

B is -C(O)$NR^{23}R^{24}$.

22. A compound of claim 13 wherein:

B is heteroaryl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

23. A compound of claim 14 wherein:

B is -C(O)$NR^{23}R^{24}$.

24. A compound of claim 14 wherein:

B is heteroaryl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to three same or different halogens or from one to two same or different substituents selected from the group F.

25. A compound of claim 3 wherein:

D is selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, halogen, cyano, -$CONR^{32}R^{33}$, -SO2 R^{32}, COR^{32}, $COOR^{8}$, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, phenyl and heteroaryl ; wherein said (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G;

heteroaryl is (1) a five membered ring selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, and triazolyl; or (2) a six membered ring selected from the group consisting of pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl; and

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one flourine, hydroxy, methyl, or amino; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, furanyl and thienyl.

26. A compound of claim 5 wherein:

D is selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, halogen, cyano, -$CONR^{32}R^{33}$, -SO2 R^{32}, COR^{32}, $COOR^{8}$, tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl phenyl and heteroaryl ; wherein said (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkynyl, phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G; heteroaryl is (1) a five membered ring selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, and triazolyl or (2) a six membered ring selected from the group consisting of pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl; and

A is selected from the group consisting of phenyl and heteroaryl; wherein said phenyl and heteroaryl are each independently optionally substituted with one flourine, hydroxy, methyl, or amino; and heteroaryl is selected from the group consisting of pyridinyl, furanyl and thienyl.

27. A compound of claim 25 wherein:

D is (C_{1-6})alkyl, wherein said (C_{1-6})alkyl is optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

28. A compound of claim 26 wherein:

D is (C_{1-6})alkyl, wherein said (C_{1-6})alkyl is optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

29. A compound of claim 25 wherein:

D is (C_{1-6})alkynyl, wherein said (C_{1-6})alkynyl is optionally substituted with one of the group G.

30. A compound of claim 26 wherein:

D is (C_{1-6})alkynyl, wherein said (C_{1-6})alkynyl is optionally substituted with one of the group G.

31. A compound of claim 26 wherein:

D is (C_{3-6}) cycloalkyl.

32. A compound of claim 26 wherein:

D is -$CONR^{32}R^{33}$.

33. A compound of claim 26 wherein:

D is -SO2 R^{32}.

34. A compound of claim 26 wherein:

D is halogen.

35. A compound of claim 3 wherein:

D is phenyl wherein said phenyl is optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

159

36. A compound of claim 5 wherein:

D is phenyl wherein said phenyl is optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

37. A compound of claim 26 wherein:

D is phenyl wherein said phenyl is optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

38. A compound of claim 37 wherein:

D is phenyl wherein said phenyl is optionally substituted with one to two same or different members selected from the group G; and

A is phenyl or pyridyl.

39. A compound of claim 38 wherein:

D is 3,5-difluoro phenyl.

40. A compound of claim 38 wherein:

D is 3 hydroxymethyl phenyl.

41. A compound of claim 38 wherein:

D is 3-methyl-phenyl where the methyl is substituted by a single heteroaryl ; wherein said heteroaryl, is optionally substituted with one to three same or different halogens or one to three methyl groups; heteroaryl is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, and pyrimidinyl.

42. A compound of claim 3 wherein:

D is heteroaryl optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

43. A compound of claim 26 wherein:

D is heteroaryl optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

44. A compound of claim 43 wherein:

A is phenyl or pyridyl.

45. A compound of claim 6 wherein:

D is heteroaryl optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

46. A compound of claim 6 wherein:

D is heteroaryl optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G; and

A is phenyl or pyridyl.

47. A compound of claim 7 wherein:

D is heteroaryl optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

48. A compound of claim 7 wherein:

A is phenyl or pyridyl.

49. A compound of claim 8 wherein:

D is heteroaryl optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

50. A compound of claim 43 wherein: heteroaryl is pyridyl is heteroaryl optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

51. A compound of claim 9 wherein:

D is heteroaryl optionally substituted with one to three same or different members selected from the group G.

52. A compound of claim 9 wherein:

A is phenyl or pyridyl.

53. A compound of claim 43 wherein:

D is oxadiazolyl independently optionally substituted with one to two same or different members selected from the group G.

54. A compound of claim 44 wherein:

D is oxadiazolyl independently optionally substituted with one to two same or different members selected from the group G.

55. A compound of claim 43 wherein:

D is oxazolyl independently optionally substituted with one to two same or different members selected from the group G.

56. A compound of claim 44 wherein:

D is oxazolyl independently optionally substituted with one to two same or different members selected from the group G.

57. A compound of claim 43 wherein:

D is pyrazolyl independently optionally substituted with one to two same or different members selected from the group G.

58. A compound of claim 44 wherein:

D is pyrazolyl independently optionally substituted with one to two same or different members selected from the group G.

59. A compound of claim 6 wherein:

D is oxadiazolyl independently optionally substituted with one halogen or methyl group;

A is pyridyl or phenyl; and

B is heteroaryl optionally substituted with one or two groups F.

60. A compound of claim 6 wherein:

D is oxadiazolyl independently optionally substituted with one halogen or methyl group;

A is pyridyl or phenyl; and

160
161

B is imidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, or tetrazolyl, each independently optionally substituted with one or two groups F.

61. A compound of claim 44 wherein:

D is oxadiazolyl independently optionally substituted with one to two same or different members selected from the group G.

62. A compound of claim 5 wherein:

B is –C(O)NH-heteroaryl wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two substituent selected from the group consisting of halogen, (C_1-C_6 alkyl), amino, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -methoxy, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

63. A compound of claim 6 wherein:

B is –C(O)NH-heteroaryl wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two substituents selected from the group consisting of halogen, (C_1-C_6 alkyl), amino, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -methoxy, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

64. A compound of claim 7 wherein:

B is –C(O)NH-heteroaryl wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two substituents selected from the group consisting of halogen, (C_1-C_6 alkyl), amino, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -methoxy, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

65. A compound of claim 9 wherein:

B is –C(O)NH-heteroaryl wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two substituents selected from the group consisting of halogen, (C_1-C_6 alkyl), amino, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -methoxy, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

66. A compound of claim 5 wherein:

B is –$C(O)NH_2$ or –$C(O)NHCH_3$.

67. A compound of claim 6 wherein:

B is –$C(O)NH_2$ or –$C(O)NHCH_3$.

68. A compound of claim 7 wherein:

B is –$C(O)NH_2$ or –$C(O)NHCH_3$.

69. A compound of claim 9 wherein:

B is –$C(O)NH_2$ or –$C(O)NHCH_3$.

70. A compound of claim 4 wherein:

B is heteroaryl optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluoromethyl, -$NR^{26}R^{27}$, C(O) $NR^{29}R^{30}$, -thiazolyl, pyrrolyl, piperazinyl, pyrrolidinyl and N-pyrrolidonyl, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

71. A compound of claim 5 wherein:

B is heteroaryl optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluoromethyl, -$NR^{26}R^{27}$, C(O) $NR^{29}R^{30}$, -thiazolyl, pyrrolyl, piperazinyl, pyrrolidinyl and N-pyrrolidonyl, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

72. A compound of claim 6 wherein:

B is heteroaryl optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluoromethyl, -$NR^{26}R^{27}$, C(O) $NR^{29}R^{30}$, -thiazolyl, pyrrolyl, piperazinyl, pyrrolidinyl and N-pyrrolidonyl, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

73. A compound of claim 7 wherein:

B is heteroaryl optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluoromethyl, -$NR^{26}R^{27}$, C(O) $NR^{29}R^{30}$, -thiazolyl, pyrrolyl, piperazinyl, pyrrolidinyl and N-pyrrolidonyl, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

74. A compound of claim 9 wherein:

B is heteroaryl optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-

(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluoromethyl, -$NR^{26}R^{27}$, C(O) $NR^{29}R^{30}$, -thiazolyl, pyrrolyl, piperazinyl, pyrrolidinyl and N-pyrrolidonyl, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl) and -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$.

75. A compound of claim 3 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of thiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group F consisting of hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, heteroaryl, piperazinyl, pyrrolidinyl, N-pyrrolidonyl and trifluoromethyl.

76. A compound of claim 4 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of thiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group F consisting of hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, heteroaryl, piperazinyl, pyrrolidinyl, N-pyrrolidonyl and trifluoromethyl.

77. A compound of claim 5 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of thiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group F consisting of hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, heteroaryl, piperazinyl, pyrrolidinyl, N-pyrrolidonyl and trifluoromethyl.

78. A compound of claim 6 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of thiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group F consisting of hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, heteroaryl, piperazinyl, pyrrolidinyl, N-pyrrolidonyl and trifluoromethyl.

79. A compound of claim 7 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of thiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group F consisting of hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl,

-NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -NHS(O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -C(O)$NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, heteroaryl, piperazinyl, pyrrolidinyl, N-pyrrolidonyl and trifluoromethyl.

80. A compound of claim 9 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of thiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group F consisting of hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_3 thioalkoxy, amino, -C(O)H, -COOH, -$COOC_1$-C_6 alkyl, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -NHS(O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -C(O)$NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, heteroaryl, piperazinyl, pyrrolidinyl, N-pyrrolidonyl and trifluoromethyl.

81. A compound of claim 5 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of thiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazinyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, amino, methoxy, -NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -COOH, , -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe_2 and –$NR^{26}R^{27}$.

82. A compound of claim 81 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group

consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, amino, methoxy,-NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$,-C(O)-NH_2, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ and $-NR^{26}R^{27}$.

83. A compound of claim 82 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of pyrazolyl, triazolyl, and tetrazolyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, amino, methoxy,-NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ and $-NR^{26}R^{27}$.

84. A compound of claim 83 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of pyrazolyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, amino, methoxy,-NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$,-C(O)-NH_2, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ and $-NR^{26}R^{27}$.

85. A compound of claim 83 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of triazolyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, amino, methoxy,-NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$,-C(O)-NH_2, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ and $-NR^{26}R^{27}$.

86. A compound of claim 83 wherein:

B is heteroaryl selected from the group consisting of tetrazolyl; wherein said heteroaryl is optionally substituted with one to two same or different substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy,

C_1-C_6 alkyl, amino, methoxy,-NHC(O)-(C_1-C_6 alkyl), -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH,-C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe_2 and –$NR^{26}R^{27}$.

87. A compound selected from Examples 1-121.

88. A pharmaceutical formulation which comprises an antiviral effective amount of a compound of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts thereof, as claimed in any of claims 1-87, and a pharmaceutically acceptable carrier.

89. The pharmaceutical formulation of claim 88, useful for treating infection by HIV, which additionally comprises an antiviral effective amount of an AIDS treatment agent selected from the group consisting of:

(a) an AIDS antiviral agent;

(b) an anti-infective agent;

(c) an immunomodulator; and

(d) HIV entry inhibitors.

90. A method for treating mammals infected with a virus, comprising administering to said mammal an antiviral effective amount of a compound of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts thereof, as claimed in any of claims 1-87.

91. The method of claim 90, comprising administering to said mammal an antiviral effective amount of a compound of Formula I in combination with an antiviral effective amount of an AIDS treatment agent selected from the group consisting of: an AIDS antiviral agent, an anti-infective agent, an immunomodulator and HIV entry inhibitors.

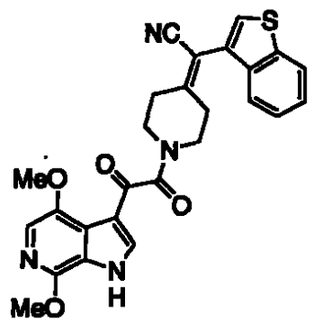
92. The method of claim 90 wherein the virus is HIV.

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (br s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.5-7.2 (m, 5H), 4.03 (s, 1.5H), 4.01 (s, 1.5H), 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 1.5H), 3.83 (s, 1.5H), 3.63 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.56 (m, 2H).

LCMS m/e 471 $(M+H)^+$.

Example 128

Preparation of 1-[4-(1-Cyano-1-benzothien-3-yl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



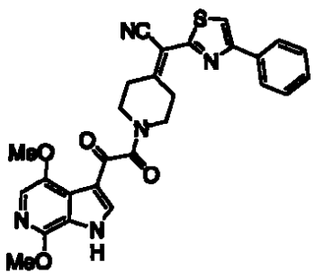
Prepared according to the general method above to give the title compound (20% yield) as white solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (br s, 1H), 8.00 (s, 0.5H), 7.97 (s, 0.5H), 7.83 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 4.05 (s, 1.5H), 4.02 (s, 1.5H), 3.90 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 1.5 Hz), 3.85 (s, 1.5H), 3.63 (m, 3H), 3.35 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, J= 5.6, 5.5 Hz, 1H).

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

Example 129

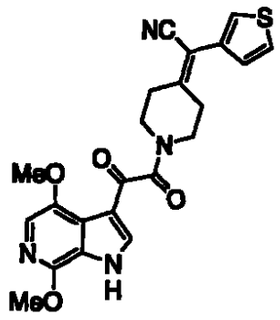
Preparation of 1-[4-(1-Cyano-1-(4-phenylthiazol-2-yl)-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



LCMS m/e 479 $(M+H)^+$.

Example 126

Preparation of 1-[4-(1-Cyano-1-thien-3-yl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



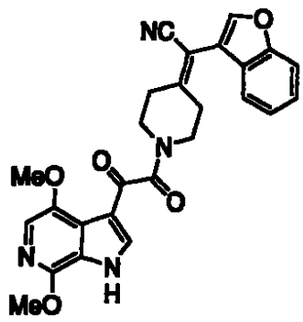
Prepared according to the general method above to give the title compound (7% yield) as white solid:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (br s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 4.19 (s, 1.5H), 4.17 (s, 1.5H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.61 (m, 2H).

LCMS m/e 437 $(M+H)^+$.

Example 127

Preparation of 1-[4-(1-Cyano-1-benzofuran-3-yl-methylene)-piperidin-1-yl]-2-(4,7-dimethoxy-6-azaindol-3-yl)-ethane-1,2-dione:



Prepared according to the general method above to give the title compound (5% yield) as white solid:

93. The method of claim 91 wherein the virus is HIV.

166

+(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(LOGOTIPO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de publicación internacional:
27 de mayo de 2004 (27.05.2004)

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2004/043337 A3

PCT

(51) Clasificación[7] de Patente Internacional: C07D 403/08, 403/12, A61K 31/445

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2003/013324

(22) Fecha de presentación internacional: 30 de abril de 2003 (30.04.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de prioridad:
60/383,509 28 de mayo de 2002 (28.05.2002) US

(71) Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

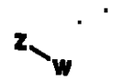
(72) Inventores: WANG, Tao; 1312 Town Brooks, Middletown, CT 06457 (US). KADOW, John, F.; 9 Quarry Run, Wallingford, CT 06492 (US). MEANWELL, Nicholas, A.; 15 Valli Drive, East Hampton, CT 06424 (US). YEUNG, Kap-Sun; 164 Dorset Lane, Madison, CT 06443 (US). ZHANG, Zhongxing; 14 Murtleshamheath, Lane, Madison, CT 06443 (US). YIN, Zhiwei; 234 Sherman Avenue, Apt. 80, Meriden, CT 06450 (US). QIU, Zhilei; 1725 Orrington Avenue, Apt. 224-2, Evanston, IL 60201 (US). DEON, Daniel,IL; #2-9 Grieg St., Candiac, Québec J5R 3X3 (CA). JAMES, Clint, A.; 500 Boulevard Quinn, Longueuil, Québec J4H 2N4 (CA). RUEDIGER, Edward, H.; 133 rue St. Charles, Greenfield Park, Québec J4V 2K3 (CA). BACHAND, Carol; 119 Place Mercure, Candiac Québec J5R 1B1 (CA).

(74) Agentes: DUBOFF, Samuel et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princenton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CN, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,NO, NZ, OM, PH,PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Continua en la siguiente página]

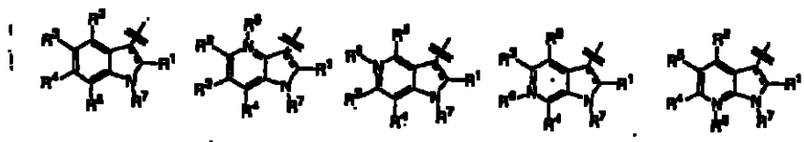
(54) Título: AMIDAS DE 4-ALQUENIL PIPERIDINA DE INDOL, AZAINDOL, Y RELACIONADAS CON HETEROCÍCLICOS.



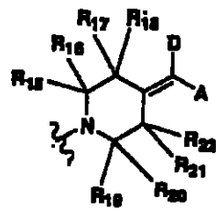
(I)



(Z)



(Q)



(W)

(57) Resumen: Esta invención proporciona compuestos que tienen propiedades de fármacos y bioafectadores, sus composiciones farmacéuticas y método de uso. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados de 4-alquenil piperidina que poseen una actividad antiviral única. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del VIH y SIDA. Los compuestos de la invención por la Fórmula general I: (I) en donde: Z es ; Q se selecciona del grupo que consiste de: -W-es.

167
168

WO 2004/043337 A3 (CÓDIGO DE BARRAS)

(84) **Estados Designados** (*regional*): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (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, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

— *Con reporte de búsqueda internacional.*

- *Antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y volverse a publicar en el caso de la recepción de enmiendas.*

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

11 de noviembre de 2004

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consulte "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

AMIDAS DE 4-ALQUENIL PIPERIDINA DE INDOL, AZAINDOL, Y RELACIONADAS CON HETEROCICLICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos que tienen propiedades de fármacos y bioafectadoras, sus composiciones farmacéuticas y método de uso. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados de 4-alquenil piperidina que poseen una actividad antiviral única. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del VIH y SIDA.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana-1) queda como un problema médico mayor, con un estimado de 42 millones de personas infectadas a nivel mundial a fines del 2002. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) se eleva rápidamente. En el 2002, ~5.0 millones de nuevos infectados se reportaron, y 3.1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen nueve inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido (RT) o combinaciones de píldora sencilla aprobadas (zidovudina o AZT (o Retrovir®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), succinato de abacavir (o

Ziagen®), sal de fumarato de disoproxilo de Tenofovir (o Viread®), Combivir® (que contiene -3TC ·más AZT), Trizivir® (que contiene abacavir, lamivudina, y zidovudina); tres inhibidores de la transcriptasa inversa no de nucleósido: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), y siete inhibidores de la proteasa péptido miméticos o fórmulaciones aprobadas: saquinavir, indanavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, y Kaletra® (lopinavir y Ritonavir). Cada uno de estos fármacos únicamente puede detener transitoriamente la replicación si se usan solos. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto profundo en la viremia y el progreso de la enfermedad. De hecho, las reducciones significantes en las tasas de mortalidad entre los pacientes con SIDA se han documentado recientemente como una consecuencia de una aplicación ampliada de terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, del 30 hasta el 50% de los pacientes fallan de último momento a las terapias de fármaco de combinación. La potencia del fármaco insuficiente, el no cumplimiento o apego, la penetración de tejidos restringida y limitaciones específicas del fármaco dentro de ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósido no se fosforilan en el restó de las células), pueden contar para la supresión incompleta de los virus sensibles. Adicionalmente,

171

la alta tasa de replicación y la rápida conversión del VIH-1 en combinación con la incorporación frecuente de mutaciones, lleva a la aparición de variantes resistentes al fármaco y tratamientos fallidos cuando se presentan concentraciones de fármacos sub-óptimas (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al; Schinazi et al; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren et al; (Ref. 6-14)): Por lo tanto, se necesitan agentes anti-VIH novedosos que exhiban patrones de resistencia distintos, y fármacocinéticos favorables así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones de tratamiento.

Los fármacos de VIH-1 actualmente comercializados están dominados por los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido o inhibidores de la proteasa péptido miméticos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no de nucleósido (NNRTIs) actualmente han ganado un papel incrementadamente importante en la terapia de infecciones por VIH (Pedersen & Pedersen, Ref 15). Al menos 30 diferentes casos de NNRTI se han descrito en la literatura (De Clercq, Ref. 16) y varios NNRTI se han evaluado en ensayos clínicos. La dipiridodiazepinona (nevirapina), benzoxazinona (efavirenz) y derivados de bis(heteroaril) piperazina (delavirdina) se han aprobado para su uso clínico. Sin embargo, la mayor desventaja para el desarrollo y aplicación de los NNRTIs es la tendencia para una emergencia rápida de

cepas resistentes al fármaco, tanto en el cultivo celular de tejido y en individuos en tratamiento, particularmente aquellos sometidos a una monoterapia. Como consecuencia, es de considerable interés la identificación de NNRTI menos propensos al desarrollo de resistencia (Pedersen & Pedersen, Ref 15). Ha aparecido una revisión reciente de los inhibidores de la transcriptasa inversa no de nucleósido: perspectivas en compuestos terapéuticos novedosos y estrategias para el tratamiento de la infección por VIH (Buckheit, referencia 99). Una revisión que cubre tanto los NRTI y los NNRTIs ha aparecido (De clercq, referencia 100). Una revisión del estado actual de los fármacos para VIH se ha publicado (De clercq, referencia 101).

Varios derivados de indol, que incluyen indol 3 sulfonas, piperazino indoles, pirazino indoles, y derivados de 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzotiazepina se han reportado como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH (Greenlee et al, Ref. 1; Williams et al, Ref. 2; Romero et al, Ref. 3; Font et al, Ref. 17; Romero et al, Ref 18; Young et al, Ref. 19; Genin et al, Ref 20; Silvestri et al, Ref. 21). Las indol-2-carboxamidas también se han descrito como inhibidores de la adhesión celular e infección por VIH (Boschelli et al, US 5,424,329, Ref. 4). Los productos naturales de indol 3 sustituidos (semicocliodinol A y B, didemetilasterriquinona e isococliodinol) se han descrito como inhibidores de la

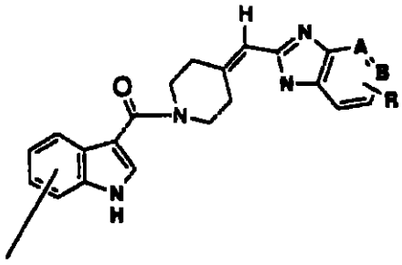
proteasa del VIH (Fredenhagen et al, Ref. 22).

Los derivados de amida azaindol estructuralmente relacionados se han descrito previamente (Kato et al, Ref. 23; Levacher et al, Ref. 24; Dompe Spa, WO-09504742, Ref. 5(a); SmithKline Beecham PLC, WO-09611929, Ref. 5(b); Schering Corp., US-05023265, Ref. 5(c)). Sin embargo, estas estructuras difieren de aquellas reivindicadas en la presente, en que estas son azaindol monoamida en vez de derivados de 4-alenil piperidina azaindol asimétricos, y no se hace mención del uso de estos compuestos para tratar infecciones virales, particularmente VIH. Los derivados que contienen indol y azaindol piperazina se han descrito en tres diferentes Solicitudes de Patente PCT y Publicaciones concedidas de E.U.A. (Referencia 93-95, 106). Aquellos compuestos describen amidas oxo acetil substituidas en piperazinas. Ninguna de estas aplicaciones describe compuestos de alquenil piperidina tales como los descritos en esta invención. La selección del grupo enlazado a la porción oxo acetilo es crítica para la actividad de los compuestos, y solo ciertos grupos proporcionan compuestos que exhiben niveles útiles de potencia antiviral y propiedades tipo fármaco.

La solicitud PCT WO 97/24350 describe antagonistas de Taquicina, algunos de los cuales son similares en estructura a una porción muy pequeña de las estructuras en

esta solicitud:

Parte de las reivindicaciones en la WO97/24350



A y B son ambos C o uno es N

R es H, halógeno, hidroxi o alquiloxi C1-6

opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de Halo, alquilo C1-4, o mino, di, o tri halo metilo.

2 sustituyentes seleccionados de Halo, alquilo C1-4, o mono, di, o tri halo metilo.

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

En ninguna de estas referencias puede construirse o sugerirse la descripción los compuestos novedosos de esta invención y su uso para inhibir el VIH.

REFERENCIAS CITADAS

Documentos de Patentes

1. .Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. Patente de E.U.A. 5,124,327.

2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase. Patente Europea 530907.

3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. PCT WO 93/01181.

4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. Patente de E.U.A. 5,424,329.

5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropyl 7-azaindol-3-ylcarboxyamides as antitussive agents. PCT WO 95/04742 (Dompe Spa), (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1H-pyrrolopiridina-3-carboxamides. Patente de E.U.A. 5,023,265.

Otras Publicaciones

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science, 1989, 246,1155-1158.

7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. Quality of Life Research, 1997, 6, 471-474.

8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. Antiviral Therapy, 1997, 2 (Supplement 3), 61-67.

9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. Expert Opinion on Investigational Drugs, 1997, 6(8), 1049-1061.

10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. International Antiviral News, 1997, 5,129-142.

11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. Drug Discovery Today, 1997, 2, 261 -272.

12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. Drug Therapy, 1998, 338, 1281-1292.

13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. J. Biomed. Sci., 1999, 6, 298-305.

14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. Prog. Drug Res., 1998, 57, 1-31.

15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. Antiviral Chem. Chemother. 1999, 10, 285-314.

16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. Antiviral Research, 1998, 38, 153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. IL. Farmaco, 1999, 54, 26-45.

17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto,

I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borras, F. Indoles and pyrazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. Eur. J. Med. Chem., 1995, 30, 963-971.

18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M,; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl)amino]-pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. J. Med. Chem., 1993, 36, 1505-1508.

19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5, 491-496.

20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. and Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted piridine analogs. J.

Med. Chem., 1996, 39, 5267-5275.

21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A and La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-6][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. Antiviral Chem. Chemother. 1998, 9, 139-148.

22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and Hug, P. J. Semicochliodinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus Chrysosporium nerdarium. Antibiotics, 1997, 50, 395-401.

23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT_3 (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. Chem. Pharm. Bull., 1995, 43, 1351-1357.

24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-6] piridine derivatives. Tetrahedron, 1991, 47, 429-440.

25. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev,

V,G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalylindoles. Khim. Geterotsikl. Soedin., 1987, 1206-1209.

26. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhpntov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hidroxi-7-azaindolines. Khim. Geterotsikl. Soedin., 1987, 100-106.

27. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-aroylpiperazines. Org. Prep. Proced. Int., 1976, 5, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. Org. Prep. Proced. Int. 1996, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hidrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. J. Org. Chem., 1999, 64, 7661-7662.

28. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-

4(3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. Organic Lett., 1999, 7,91-93.

29. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalcoxi)-9-hidroxiellipticines. Chem. Pharm. Bull., 1997, 45, 134-137.

30. Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). J. Org. Chem., 1980, 45, 4045-4048.

31. Shiotani, S.; Tanigochi, K. Furopiridinas. XXII [1]. Elaboration of the C-substitutents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3.2-b]-, -[2.3-c]- and -[3,2-c]pyridine. J. Het. Chem., 1997, 34, 901-907.

32. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its N-oxide. Synthesis, 1992, 661-663.

33. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-b]pyridine 7-oxide (1). J. Het. Chem., 1976, 13, 1197-1200.

34. Antonini, I.; Claudi, F.-, Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. J. Med. Chem., 1982, 25, 1258-1261.

35. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. J. Het. Chem., 1994, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Part II, Heterocycles, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Uber 4-merkaptoverbindungendes 2-methylpyridins. J. Prakt. Chem., 1960, 283 (11), 22-34.

36. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P., Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-b]pyridine system. Synth. Comm., 1992, 22, 2349-2355.

37. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. J. Med. Chem., 1976, 79, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-subtituted chromones. J. Chem. Soc., 1970, 2230-2233.

38. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. Org. Prep. Proced. Int., 1991, 23, 627-631.

39. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopiridinas (azaindoles, diazaindenes). Tetrahedron, 1993, 49, 7337-7352.

40. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. J. Virol., 1994, 68, 654-660.

41. Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis" 2nd Ed., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Germany, 1994.

42. Albericio, F. Et al. J. Org. Chem. 1998, 63, 9678.

43. Knorr, R. Et al. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927.

44. (a) Jaszay Z. M. Et al. Synth. Commun., 1998 28, 2761 y referencias citadas en la presente; (b) Bernasconi, S. Et al. Synthesis, 1980, 385.

45. (a) Jaszay Z. M. Et al. Synthesis, 1989, 745 y referencias citadas en la presente; (b) Nicolaou, K. C. Et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 1669.

46. Ooi, T. Et al. Synlett. 1999, 729.

47. Ford, R. E. Et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 538.

48. (a) Yeung, K.-S. Et al. Bristol-Myers Squibb Unpublished Results, (b) Wang, W. Et al. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2501.

49. Brook, M. A. Et al. Synthesis, 1983, 201.

50. Yamazaki, N. Et al. Tetrahedron Lett. 1972, 5047.

51. Barry A. Bunin "The Combinatorial Index" 1998 Academic Press, San Diego/London páginas 78-82.

52. Richard C. Larock Comprehensive Organic Transormations 2nd Ed. 1999, John Wiley and Sons New York.

53. M.D. Mullican et.al. J. Med. Chem. 1991, 34, 2186-2194.

54. Protective groups in organic synthesis 3rd ed. / Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts. New York: Wiley, 1999.

55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M. The principles of heterocyclic Chemistry New York: Academic Press, 1968.

56. Paquette, Leo A. Principles of modern heterocyclic chemistry New York: Benjamin.

57. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.; Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1st ed. Oxford (Oxfordshire); New York: Pergamon Press, 1984. 8 v.

58. Katritzky, Alan R Handbook of heterocyclic 1st ed Oxford (Oxfordshire); New York: Pergamon Press, 1985.

59. Davies, David I Aromatic Heterocyclic Oxford; New York: Oxford University Press, 1991.

60. Ellis, G. P. Synthesis of fused Chichester [Sussex]; New York: Wiley, c1987-c1992. Chemistry of heterocyclic compounds; v. 47.

61. Joule, J. A Mills, K.,Smith, G. F. Heterocyclic Chemistry , 3rd ed London; New York Chapman & Hall, 1995.

62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W., Scriven, Eric F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II: a review of the literature 1982-1995.

63. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1st ed. Oxford; New York: Pergamon, 1996. 11 v. in 12: ill.; 28 cm.

64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried. The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications Stuttgart; New York: G. Thieme, 1995.

65. Grimmett, M. R. Imidazole and benzimidazole Synthesis London; San Diego: Academic Press, 1997.

66. Advances in heterocyclic chemistry. Published in New York by Academic Press, comenzando en 1963-actualidad.

67. Gilchrist, T. L. (Thomas Lonsdale) Heterocyclic chemistry 3rd ed. Harlow, Essex: Longman, 1997. 414 p.: ill.; 24 cm.

68. Farina, Vittorio; Roth, Gregory P. Recent advances in the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53.

69. Farina, Vittorio; Krishnamurthy, Venkat; Scott, William J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) (1997), 50, 1-652.

70. Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524.

71. Norio Miyaura and Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457.

72. Home, D.A. Heterocycles 1994, 39, 139.

73. Kamitori, Y. Et.al. Heterocycles, 1994, 37(1), 153.

74. Shawali, J. Heterocyclic Chem. 1976, 13, 989.

75. a) Kende, A.S.et al. Org. Photochem. Synth. 1972, 7, 92. b) Hankes, L.V.; Biochem. Prep. 1966, 11, 63. c) Synth. Meth. 22, 837.

76. Hulton et. al. Synth. Comm. 1979, 9, 789.

77. Pattanayak, B.K. Et.al. Indian J. Chem. 1978, 16, 1030.

78. Chemische Berichte 1902, 35, 1545.

79. Chemische Berichte Ibid 1911, 44, 493.

80. Moubarak, I., Vessiere, R. Synthesis 1980, Vol. 1, 52-53.

81. Ind J. Chem. 1973, 11, 1260.

82. Roomi et.al. Can J. Chem. 1970, 48, 1689.

83. Sorrel, T.N. J. Org. Chem. 1994, 59, 1589.

84. Nitz, T.J. Et. al. J. Org. Chem. 1994, 59,

5828-5832.

85. Bowden, K. Et.al. J. Chem. Soc. 1946, 953.

86. Nitz, T.J. Et. al. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.

87. Scholkopf et. al. Angew. Int. Ed. Engl. 1971, 10(5), 333.

88. (a) Behun, J. D.; Levine, R. J. Org. Chem. 1961, 26, 3379. (b) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (5)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6419-6422. (c) Jenneskens, L. W.; Mahy, J.; den Berg, E. M. M. de B.-v.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. Reel. Trav. Chim. Pays-Bas 1995, 114, 97.

89. Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. J. Org. Chem., 1999, 64, 7661-7662.

90. (a) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. Org. Prep. Proced. Int. 1996, 28,470-474. (b) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. J. Org. Chem., in press.

91. Masuzawa, K.; Kitagawa, M.; Uchida, H. Bull Chem. Soc. Jpn. 1967, 40, 244-245.

92. Furber, M.; Cooper, M. E.; Donald, D. K. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 1351-1354.

93. Blair, Wade S.; Deshpande, Milind; Fang, Haiquan; Lin, Pin-fang; Spicer, Timothy P.; Wallace, Owen B.; Wang, Hui; Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Yeung, Kap-sun. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives patente de E.U.A. 6,469,006. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives. Sol. Int. PCT (PCT/US00/14359), WO 0076521 A1, presentada el 24 de mayo de 2000, publicada el 21 de diciembre del 2000.

94. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Antiviral azaindole derivatives. Patente de E.U.A. 6476034 y Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Preparation of antiviral azaindole derivatives. Sol. Int. PCT (PCT/US01/02009), WO 0162255 A1, presentada el 19 de enero del 2001, publicada el 30 de agosto del 2001.

95. Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yeung, Kap-Sun; Pearce, Bradley C.; Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhilei; Fang, Haiquan; Xue, Qiufen May; Yin, Zhiwei. Composition and antiviral activity of substituted indoleoxoacetic piperazine derivatives. Patente de E.U.A. Solicitud Número de Serie 10/027,612 presentada el 19 de diciembre del 2001, que es una

solicitud de continuación en parte de la E.U.A número de serie 09/888,686 presentada el 25 de junio del 2001 (correspondiente a la Sol. Int. PCT (PCT/US01/20300), WO 0204440 A1, presentada el 26 de junio del 2001, publicada el 17 de enero del 2002.

96. J. L. Marco, S. T. Ingate, and P. M. Chinchon Tetrahedron 1999, 55, 7625-7644.

97. C. Thomas, F. Orecher, and P.Gmeiner Synthesis 1998, 1491.

98. M. P. Pavia, S. J. Lobbestael, C. P. Taylor, F. M. Hershenson, and D. W. Miskell.

99. Buckheit, Robert W., Jr. Expert Opinion on Investigational Drugs 2001, 10(8), 1423-1442.

100. Balzarini, J.; De Clercq, E.. Antiretroviral Therapy 2001,31-62.

101. E. De clercq Journal of Clinical Virology, 2001, 22, 73-89.

102. Merour, Jean-Yves; Joseph, Benoit. Curr. Org. Chem. (2001), 5(5), 471-506.

103. T. W. von Geldern et al. J. Med. Chem 1996, 39, 968.

104. M. Abdaoui et al. Tetrahedron 2000, 56, 2427.

105. W. J. Spillane et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 3, 677.

106. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing;

Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Yin, Zhiwei. Composition and Antiviral Activity of Substituted Azaindoleoxoacetic Piperazine Derivatives. Patente de E.U.A. Solicitud número de serie 10/214,982 presentada el 7 de agosto del 2002, que es una solicitud de continuación en parte de la E.U.A número de serie 10/038,306 presentada el 2 de enero del 2002 (correspondiente a la Sol. Int. PCT (PCT/US02/00455), WO 02/062423 A1, presentada el 2 de enero del 2002, publicada el 15 de agosto del 2002.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus fórmulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que sufren de, o son susceptibles a, un virus tal como el VIH. Los compuestos de la Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas y/o hidratos de los mismos, tienen la fórmula y el significado como se describe abajo. Cada modalidad de un aspecto particular de la invención depende de la modalidad precedente, salvo que se establezca de otra manera.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

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

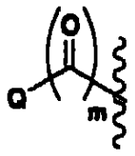
Una primera modalidad de la invención son los

compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

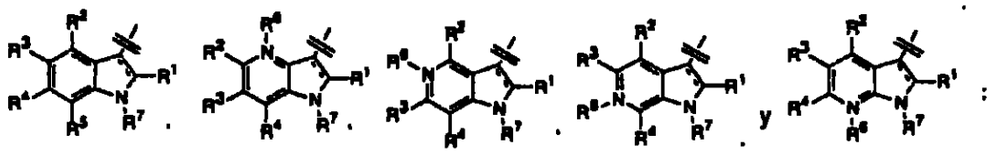


(I)

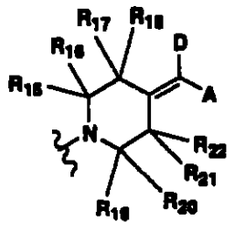
en donde:

Z es  ;

Q se selecciona del grupo que consiste de:

 ;

-W- es



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

m es 1 ó 2;

R^6 es O, o no existe;

R^7 es $(CH_2)_nR^{10}$;

n es 0-6,

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

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

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

D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), halógeno, ciano, $-CONR^{32}R^{33}$, -SO2 R^{32}, COR^{32}, $COOR^8$, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en donde alquilo(C_{1-6}), alquinilo (C_{1-6}), fenilo y heteroarilo son cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo son cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo K; y heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo,

tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; con la condición de que cuando m es 1 y A es benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo o 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, D no es -H;

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

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

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

G se selecciona del grupo que consiste de alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}) ciano, trimetilsililo, fenilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi(C_{1-6}), halógeno, bencilo, $-NR^{25}C(O)$-alquilo(C_{1-6}), $-NR^{26}R^{27}$, $-C(O)NR^{26}R^{27}$, morfolino, nitro, alquilo $-S(C_{1-6})$, -SPh, $NR^{25}S(O)_2-R^{26}$, piperazinilo, N-Me piperazinilo, $(CH2)_nCOOR^{28}$ y $-CONR^{29}R^{30}$; en donde el alquilo(C_{1-6}), heteroarilo, o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno hasta tres iguales o

diferentes halógenos o uno hasta tres grupos metilo; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; heteroalicíclico se selecciona del grupo que consiste de aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, N-metil piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

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

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

X se selecciona del grupo que consiste de NR^{31}, O y S;

R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{30}, R^{31} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), fenilo y heteroarilo; en donde el alquilo(C_{1-6}), fenilo, y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituidos con uno hasta tres grupos J iguales o diferentes; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo,

tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

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

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

Una modalidad preferida de la invención son compuestos de Fórmula I, en donde:

Z es  ;

R^1 es hidrógeno;

--representa un enlace carbono-carbono; y

R^6 no existe.

Una modalidad más preferida de la invención son los compuestos de Fórmula I en donde:

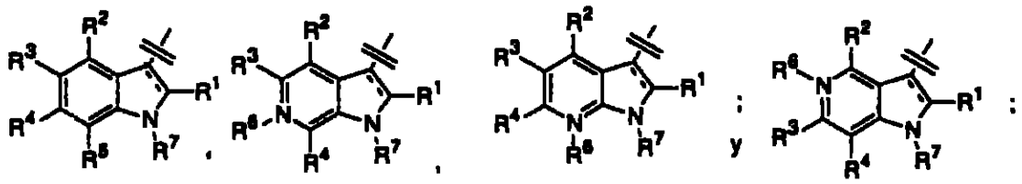
R^7 es hidrógeno; y

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

Una modalidad más preferida son compuestos de Fórmula I en donde:

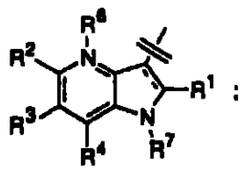
Q es un miembro seleccionado de los grupos (A) y (B) que consisten de:

(A)



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

(B)

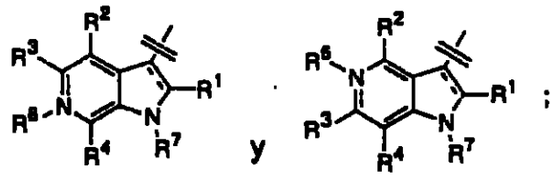


con la condición de que R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno.

Otra modalidad preferida son compuestos de Fórmula I en donde:

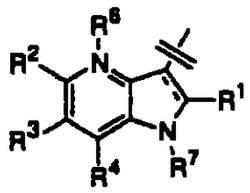
Q es un miembro seleccionado de los grupos (A), (B) y (C) que consisten de:

(A)



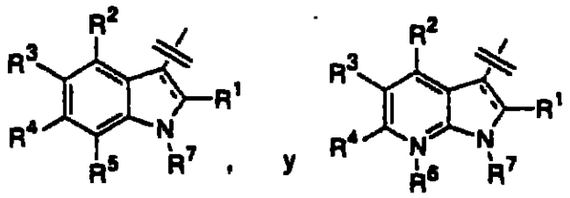
con la condición de que R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno; R^3 es hidrógeno;

(B)



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

(C)



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

Otra modalidad preferida de la presente invención son los compuestos de Fórmula I en donde:

D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), halógeno, ciano, $-CONR^{32}R^{33}$, $-SO2\ R^{32}$, COR^{32}, $COOR^{8}$,

tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en donde alquilo(C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), fenilo y heteroarilo son cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G; heteroarilo es (1) un anillo de cinco miembros seleccionados del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo o (2) un anillo de seis miembros seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo son cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con un flúor, hidroxi, metilo, o amino; y heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, furanilo y tienilo.

Otra modalidad de la presente invención es un método para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente donde el virus es VIH, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva antiviral de un compuesto de la Fórmula I, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente el compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con una cantidad efectiva antiviral de un agente del tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que

consiste de: (a) un agente antiviral de SIDA; (b) un agente anti infección; (c) un inmunomodulador; y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

Otra modalidad de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva antiviral de un compuesto de la Fórmula I y uno o más portadores, excipientes, diluyentes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente en combinación con una cantidad efectiva antiviral de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste de: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente anti-infección; (c) un inmunomodulador; y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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

DEFINICIONES

El término "alquilo C_{1-6}" como se usa en la presente y en las reivindicaciones (salvo que se especifique de otra manera) significa grupos alquilo de cadena recta o ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

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

Un grupo "arilo" se refiere a todos los grupos policíclicos de anillo fusionado o monocíclico de carbono (esto es, anillos que portan pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema pi-electrón completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se substituyen, los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbarnilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y, combinados, un anillo heteroalicíclico de cinco o seis miembros.

Como se usa en la presente, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo anillo monocíclico o fusionado (esto es, anillos que portan un par de átomos adyacentes) que tienen en los anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxigeno y azufre y, además, tienen un sistema de electrón pi completamente conjugado.

Salvo que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo puede enlazarse a un átomo de carbono o nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Se notará que el término heteroarilo se pretende que abarque un N-óxido del heteroarilo precursor si tal N-óxido es químicamente posible como se conoce en la técnica. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triaziniltriazina, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando se substituye los grupos sustituidos preferiblemente es uno o más seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tioalcoxi, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbarnilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y $-NR^XR^Y$, en donde R^X y X^Y son como se define arriba.

Como se usa en la presente, un grupo "heteroalicíclico" se refiere a un grupo de anillo

monocíclico o fusionado que tiene en los anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan de aquellos que proporcionan colocaciones estables de enlaces y no se pretende que abarquen sistemas que no existen. Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrón pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalicíclico son azetidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando se substituyen, los grupos sustituidos preferiblemente es uno o más seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbarnilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^XR^Y$, en donde R^X y R^Y son como se define arriba.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena recta o

ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene 1 hasta 20 átomos de carbono (cada vez que un rango numérico; por ejemplo, "1-20", se establece en la presente, significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferiblemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se substituye, los grupos sustituyentes) preferiblemente es uno o más individualmente seleccionados de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, y combinados, un anillo heteroalicíclico de cinco o seis miembros.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a todos los grupos de anillo monocíclico o fusionado de carbono (esto es, anillos que portan un par adyacente de átomos de carbono) en donde uno o más anillos no tienen un sistema de electrón pi

completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se substituye, los grupos sustituyentes preferiblemente son uno o más individualmente seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalo- metansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^XR^Y$ con R^X y R^Y como se define arriba.

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

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

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

Un grupo "alcoxi" se refiere a tanto un grupo -O-

alquilo y -O-cicloalquilo como se define en la presente.

Un grupo "ariloxi" se refiere a tanto un grupo -O-arilo y -O-heteroarilo, como se define en la presente.

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

Un grupo "heteroalicicloxi" se refiere a un grupo heteroalicíclico-O- con heteroalicíclico como se define en la presente.

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

Un grupo "tioalcoxi" se refiere a un grupo S-alquilo y -S-cicloalquilo, como se define en la presente.

Un grupo "tioariloxi" se refiere a un grupo -S-arilo y -S-heteroarilo, como se define en la presente.

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

Un grupo "tioheteroalicicloxi" se refiere a un grupo heteroalicíclico-S- con heteroalicíclico como se define en la presente.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo -C(=O)-R", donde R" se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un anillo de carbono) y heteroalicíclico (enlazado a través de un anillo de carbono), como cada uno se define en la presente.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo

donde R" es hidrógeno.

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

Un grupo "ceto" se refiere a un grupo -CC(=O)C-, en donde el carbono en cualesquiera o ambos lados del C=O puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo a heteroarilo o heteroaliacíclico.

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

Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos -C(=O)O-R", con R" como se define en la presente.

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

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

Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$, en donde Z es un grupo halógeno como se define en la presente.

Un grupo "trihalometansulfonilo" se refiere a grupos $Z_3CS(=O)_2$- con Z como se define arriba.

Un grupo "trihalometansulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^X$- con Z y R^X como se define en la presente.

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo -S(=O)-R", con R" como se define en la presente y, además, sólo como un enlace; esto es, -S(O)-.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R"$ con R" como se define en la presente y, además sólo como un enlace; esto es, $-S(O)_2-$.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un $-S(=O)_2NR^XR^Y$, con R^X y R^Y como se define en la presente.

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R"S(=O)_2NR_X-$ con R_X como se define en la presente.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a $-OC(=O)NR^XR^Y$ como se define en la presente.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^XOC(=O)NR^Y$, con R^X y R^Y como se define en la presente.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^XR^Y$ con R^X y R^Y como se define en la presente.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^XOC(=S)NR^Y-$ con R^X y R^Y como se define en la presente.

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

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^XR^Y$ con R^X y R^Y como se define en la presente.

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^XR^Y$, con R^X y R^Y como se define en la presente.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^XC(=O)NR^Y-$, con R^X y R^Y como se define en la presente.

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^XC(=O)NR^YR^{Y2}$ con R^X y R^Y como se define en la presente y R^{Y2} define el mismo como R^X y R^Y.

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

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

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

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

Un grupo "fosfonilo" se refiere a $P(=O)(OR^x)_2$ con R^x como se define en la presente.

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-NR^xNR^yR^{y2}$ con R^x, R^y y R^{y2} como se define en la presente.

Cualesquiera de dos grupos R adyacentes puede combinarse para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional fusionado al anillo que porta inicialmente aquellos grupos R.

Se conoce en la técnica que los átomos de nitrógeno en los sistemas de heteroarilo pueden "participar en el enlace doble del anillo heteroarilo", y se refiere a la forma de enlaces dobles en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto dictamina si los nitrógenos pueden substituirse como se entienden por los químicos en la técnica. La descripción y reivindicaciones de la presente invención se basan en el principio general conocido del enlace químico. Se entenderá que las reivindicaciones no abarcan estructuras conocidas por

ser inestables o no capaces de existir con base en la literatura.

Las sales fisiológicamente aceptables y profármacos de los compuestos descritos en la presente, están dentro del alcance de esta invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente y en las reivindicaciones, se pretende que incluya sales de adición base no tóxicas. Las sales apropiadas incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, y similares. El término"sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, también se pretende que incluya sales de grupos ácidos, tal como un carboxilato, con tales contraiones como amonio, sales de metal alcalino, particularmente sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas apropiadas, tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares) o con alquilaminas inferiores substituidas (por ejemplo, alquilamina substituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-

aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

En el método de la presente invención, el término "cantidad efectiva antiviral" significa la cantidad total de cada componente activo del método que es suficiente para mostrar un beneficio del paciente significante, esto es, sanar las condiciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección del VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, la administración sola, el término se refiere al ingrediente solamente. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que resultan en un efecto terapéutico, si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "tratar, tratado, tratamientos" como se usa en la presente y en las reivindicaciones, significa prevenir o aliviar enfermedades asociadas con la infección del VIH.

La presente invención también se dirige a combinaciones de los compuestos con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse efectivamente, a períodos de pre-exposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades efectivas de antivirales de SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciones o vacunas, tales como aquellas en la siguiente tabla.

ANTIVIRALES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
097	Hoechst/Bayer	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la trancriptasa inversa (RT) no de nucleósido)
Amprenivir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellecome	Infección por VIH SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acylovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC

Adefovir dipivoxil	Gilead Sciences	Infección por VIH,
Al-721	Ethigen	ARC, PGL, VIH
Alpha interferón	(Los Angeles, CA)	positivo, SIDA
	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi,
		VIH en combinación
		c/Retrovir
Ansamicin	Adria Laboratories	ARC
LM 427	(Dublin, OH)	
	Erbamont	
	(Stamford, CT)	
Anticuerpo que	Advance Biotherapy	SIDA, ARC
neutraliza el pH	Concepts	
Alfa interferón	(Rockville, MD)	
inestable		
aberrante		
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH,
		SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer	Enfermedades
	Institute	asociadas con el
		SIDA
BMS-232623	Bristol-Myers	Infección por VIH,
(CGP-73547)	Squibb/Novartis	SIDA, ARC
		(inhibidor de la
		proteasa)

BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitis, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Citomegalovirus inmuno globina	MedImmune	Retinitis CMV
Citovene	Syntex	Amenaza a la visión
Ganciclovir		CMV
		Retinitis CMV periférica
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH asintomático positivo
ddC Didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC

ddI Didesoxiinosina	combina-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Enfavirenz (DMP 266) (-)6-cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4,-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	DuPont Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor RT no de nucleósido)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, Herpes simplex
FTC	Emory University	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)

GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa no de nucleósido)
Hypericin	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta Interferón Humano Recombinante	Triton Biosciences (Almeda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis CMV
KNI-272	Natl Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH

Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Nevirapina	Boeheringer Ingleheim	Infección VIH, SIDA, ARC (inhibidor RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia del octapéptido del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis CMV, infección por VIH, otras infecciones de CMV

PNU-140690	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH. SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Saquinavir	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Estavudina, d4T dideshidrodesoxi timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones HSV y CMV genital
Virazol Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC

VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxil, sal de fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)

INMUNOMODULADORES

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia-Upjohn	SIDA avanzado,
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloqueo de fusión del VIH con células CD4+
Gamma Interferón	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis de tumor)
Granulocito Factor estimulante de la colonia de macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Granulocito Factor estimulante de la colonia de macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA

Granulocito Factor estimulante de la colonia de macrófago	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante de la partícula de núcleo de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-La Roche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslucina)	Chiron	SIDA, incremento en cuentas de células CD4
Inmuno globulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC. PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC. PGL
Inmutiol dietil ditio carbamato	Meriux Institute	SIDA, ARC
Alfa-2 Interferon	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA

Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de la colonia de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4	Genentech	SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante		
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Inteferón alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
SK&F106528 T4 soluble	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH

Factor de Necrosis de Tumor; TNF	Genentech	ARC, en combinación con gamma interferon

ANTI-INFECCIOSOS

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia-Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptococal, candidiasis
Pastille, Pastille Nystatin	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Ornidil eflornitina	Merrell Dow	PCP
Pentamidina Isetionato (IM y IV)	LyphoMed (Rosemento, IL)	Tratamiento del PCP
Trimetoprim		Antibacterial
Trimetoprim/sulfa		Antibacterial
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento del PCP
Pentamidina Isetionato para Inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP

Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrea	Criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptococal
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia severa asociada con terapia de AZT
Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Desgaste relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Desgaste relacionado con el SIDA
Nutrición Enteral Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionada con SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la invención en la presente pueden usarse en combinación con otra clase de agentes para el tratamiento del SIDA, que se llaman inhibidores de la entrada del VIH. Los Ejemplos de tales inhibidores de la entrada del VIH se discuten en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194.

Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta invención con antivirales del SIDA, inmunomoduladores, anti-infecciones, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas, no se limita a la lista en la Tabla anterior, pero incluye en principio cualquier combinación con cualesquiera de las composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternativos de los cuales el compuesto de la presente invención y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal de sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilometil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-

piperazipil))-pentanamida etanolato, y se sintetiza de conformidad con la . E.U.A. 5,413,999. El indinavir generalmente se administra a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir que se administra en una dosis de 600 o 1200 mg tid. Los inhibidores no de nucleósido preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddI y AZT también se describe en EPO 0,484,071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación del espectro y grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con las siguientes (1) indinavir con efavirenz, y opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir, y cualesquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

En tales combinaciones, los compuestos de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse separadamente o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, junto con, o posterior a la administración de otros agentes.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas, la mayoría de las

cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas por aquellos expertos en la técnica, se usan a través de la descripción de la invención y los ejemplos. Algunas de estas abreviaturas usadas son como siguen:

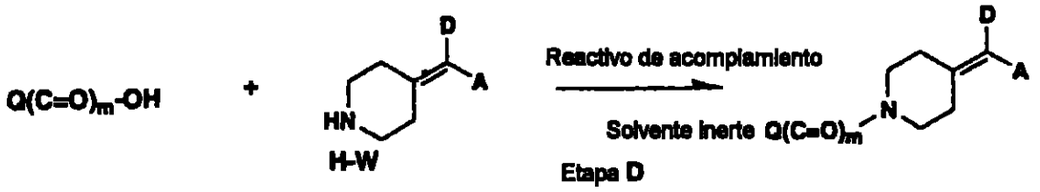
h	=	hora(s)
rt	=	temperatura ambiente
mol	=	mol(es)
mmol	=	milimol(es)
g	=	gramo(s)
mg	=	miligramo(s)
mL	=	mililitro(s)
TFA	=	ácido trifluoroacético
DCE	=	1,2-Dicloroetano
CH_2Cl_2	=	Diclorometano
TPAP	=	tetrapropilamonio perrutenato
THF	=	Tetrahidrofurano
DEPBT	=	3-(Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)- ona
DMAP	=	4-dimetilaminopiridina
P-EDC	=	polímero soportado en 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDC	=	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DMF	=	N,N-dimetilformamida
Base Hunig	=	N,N-Diisopropiletilamina
mCPBA	=	meta-ácido cloroperbenzoico

azaindol =	1H-Pirrolo-piridina
4-azaindol=	1H-pirrolo[3,2-b]piridina
5-azaindol=	1H-Pirrolo[3,2-c]piridina
6-azaindol=	1H-pirrolo[2,3-c]piridina
7-azaindol=	1H-Pirrolo[2,3-b]piridina
PMB =	4-Metoxibencilo
DDQ =	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
OTf =	Trifluorometansulfonoxi
NMM =	4-Metilmorfolina
PIP-COPh=	1-Benzoilpiperazina
NaHMDS=	hexametildisilazida de sodio
EDAC =	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
TMS =	Trimetilsililo
DCM =	Diclorometano
DCE =	Dicloroetano
MeOH =	Metanol
THF =	Tetrahidrofurano
EtOAc=	Acetato de etilo
LDA =	Diisopropilamida de litio
TMP-Li=	2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio
DME =	Dimetoxietano
DIBALH=	hidruro de diisobutilaluminio
HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
CBZ =	Benciloxicarbonilo
PCC =	clorocromato de piridinio

Los procedimientos de síntesis y actividades anti VIH-1 de la 4-alquenil piperidin amida que contienen análogos son las siguientes.

Preparación de los Compuestos de la Invención:

Esquema de Reacción A



Descripción de la Etapa D: Como se muestra en el Esquema de reacción A, el intermediario H-W (donde W corresponde a la reivindicación 1 y H es hidrógeno), puede acoplarse con el ácido QC(O)C(O)OH (que también se describe como Z-OH) usando enlace amida estándar o enlace péptido que forma reactivos de acoplamiento. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCl y diisopropil etil amina en cloroformo, se ha utilizado más frecuentemente, pero DEPBT, u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop, podrían utilizarse. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU (L.A. Carpino et. al. J. Chem. Soc. Chem Comm. 1994, 201-203; A. Virgilio et.al. J.Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580-11581). Un procedimiento general para usar este reactivo es ácido (1 equivalente) y H-W-A o sal de HCl (2 equivalentes) en DMF se agitan a temperatura ambiente durante



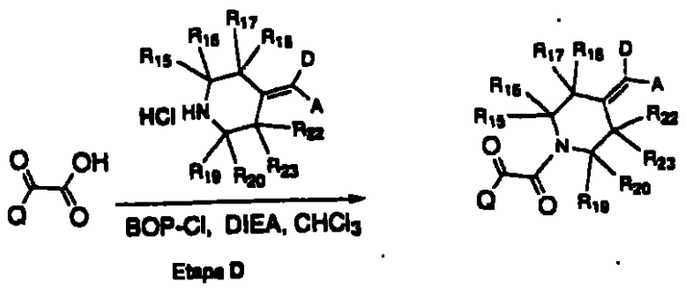
entre 1 hora y 2 días. Se agrega HATU (2eq) en una porción y luego DMAP (3eq). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 hasta 15 horas (el progreso de la reacción se observa por métodos estándar, esto es, CCD, CL/EM).La mezcla se filtra a través de papel filtro para colectar el sólido. El filtrado se concentra y se agrega a agua. La mezcla se filtra nuevamente y el sólido se lava con agua. El sólido se combina y se lava con agua. Se conocen muchos reactivos para los acoplamientos de enlace amida por un químico orgánico habilidoso en la técnica, y casi todos estos se aplican para realizar productos de amida acoplados. Como se menciona arriba, el DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y N,N-diisopropiletilamina, comúnmente conocido como base Hunig, representa otro método eficiente para formar el enlace amida (Etapa D) y proporciona compuestos de la reivindicación I. El DEPBT se adquiere de Adrich o se prepara de conformidad con el procedimiento de la Ref. 28, Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. Organic Lett., 1999, 7, 91-93. Normalmente, un solvente inerte tal como DMF o THF se usa, pero otros solventes apróticos podrán usarse.

La reacción de construcción de enlace amida puede llevarse a cabo usando las condiciones preferidas descritas antes, las condiciones EDC descritas a continuación, otras condiciones de acoplamiento descritas en esta solicitud, o

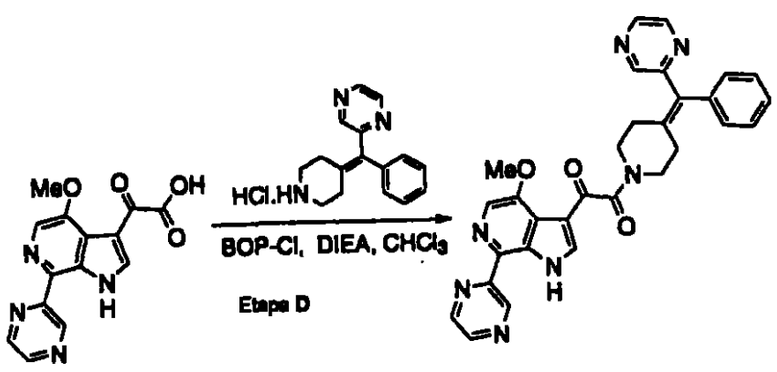
alternativamente aplicando las condiciones o reactivos de acoplamiento para la construcción de enlace amida descritas posteriormente en esta solicitud para la construcción de sustituyentes R_2-R_5. Algunos ejemplos no limitantes específicos se dan en esta solicitud.

Alternativamente, el ácido se convertirá al éster metílico usando diazometano en exceso en THF/éter. El éster metílico en THF seco deberá reaccionar con la amida de litio del intermediario H-W. La amida de litio de H-W, Li-W se forma haciendo reaccionar el intermediario 1 con bistrimetilsililamida de litio en THF durante 30 minutos en un baño enfriado con agua con hielo. Deberá formarse amidas de sodio o potasio similarmente y utilizarse si se desea reactividad adicional. Otros ésteres tales como etilo, fenilo, o pentafluorofenilo podrán utilizarse y se formarían usando metodología estándar. El Esquema de reacción A1 describe la reacción de acoplamiento general usando el método de acoplamiento BOP-Cl, mientras el Esquema de reacción A2 describe una reacción específica, que tipifica las reacciones de acoplamiento usadas para ser los compuestos de la fórmula I o precursores de los mismos.

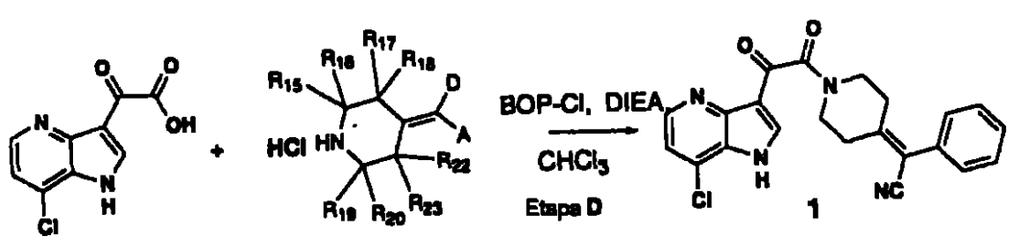
Esquema de Reacción A1



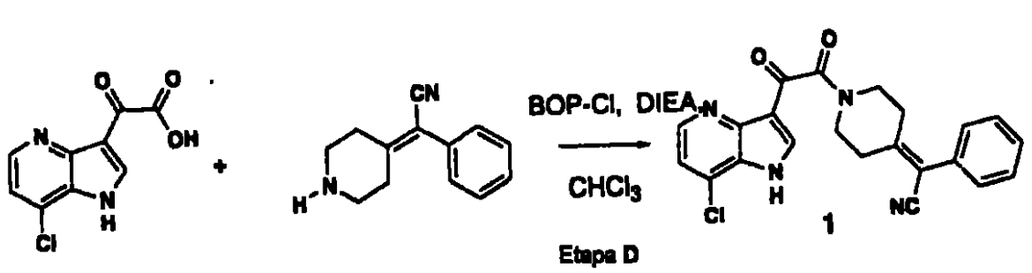
Esquema de Reacción A2



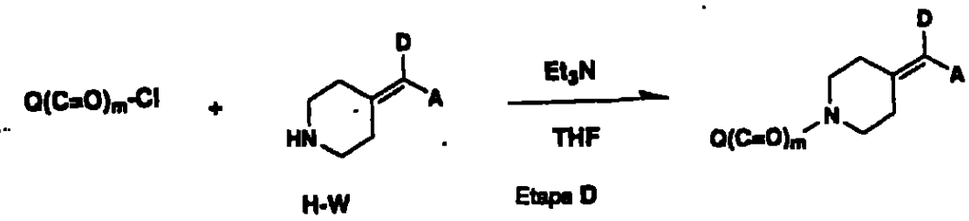
Esquema de Reacción A3



Esquema de Reacción A4



Esquema de Reacción B

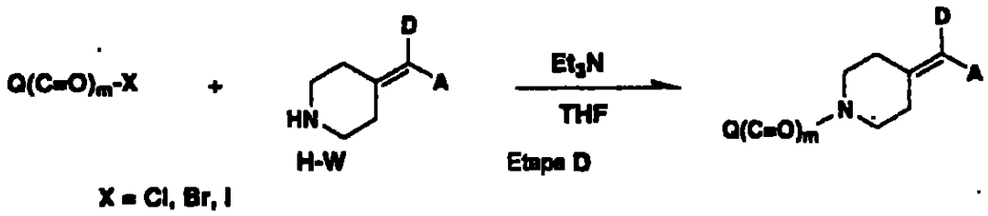


Como se muestra en los Esquema de reacción B y C, los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse haciendo reaccionar la amina, H-W con un haluro ácido QC(O)C(O)-Cl (también descrito como Z-Cl) normalmente en presencia de una base amina terciaria para proporcionar los compuestos deseados de la invención. Tales reacciones deberán usualmente iniciarse a una temperatura de aproximadamente 2°C y permitir que se entibie hasta temperatura ambiente, pero podrán utilizarse temperaturas inferiores o aún calentamiento si es necesario. La reacción de QC(O)C(O)-Cl (Z-Cl) por la reacción con la H-W-A apropiada en presencia de una amina terciaria (3-10 eq.), tal como ordisopropiletilamina trietilamina en un solvente aprótico anhidro tal como diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, dioxano, THF, acetonitrilo, DMF o similares a temperaturas en el rango desde 0°C hasta reflujo. Más preferible son el diclorometano, dicloroetano, o THF. La reacción puede observarse por CL/EM.

Los ácidos QC(O)C(O)OH (Z-OH) pueden convertirse a

los cloruros ácidos QC(O)C(O)-Cl (Z-Cl) usando cloruro de oxalilo en un solvente tal como benceno o cloruro de tionilo, ya sea puro o que contiene cantidades catalíticas de DMF. Las temperaturas entre 0°C y reflujo pueden utilizarse dependiendo del substrato.

Esquema de Reacción C



Los procedimientos para el acoplamiento de las piperazina amidas a derivados de oxoacetilo se describen en la Blair, Wang, Wallace, o Wang referencias 93-95 y 106 respectivamente. Las descripciones completas en la patente 6,469,006 otorgada el 22 de octubre del 2002; patente E.U.A. 6,476,034 otorgada el 5 de noviembre del 2002; solicitud de patente E.U.A. número 10/027,612 presentada el 19 de diciembre del 2001, que es una continuación en parte de la E.U.A. número de serie 09/888,686 presentada el 25 de Junio de 2001, (correspondiente a la PCT WO 02/04440, publicada el 17 de Enero de 2002); y solicitud de patente número de serie 10/214,982 presentada el 7 de agosto de 2002, que es una continuación en parte de la E.U.A. número de serie 10/038,306

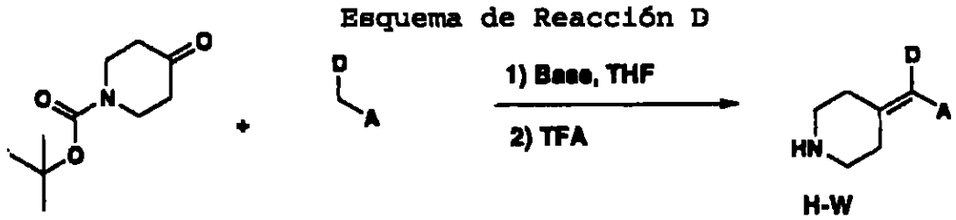
presentada el 2 de enero del 2002 (correspondiente a PCT WO 02/62423 publicada el 15 de Agosto de 2002), se incorporan como referencia en la presente. Los procedimientos usados para acoplar los ácidos indol o azaindol oxoacéticos a las piperazina amidas en estas referencias, pueden usarse análogamente para formar los compuestos de esta invención, excepto que se usan piperidin alcanos en lugar de piperazin benzamidas.

Esquemas de Reacción Generales:

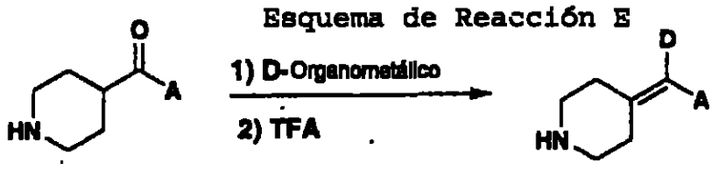
El Esquema de Reacción D describe un método útil para preparar los compuestos descritos por H-W donde W es como se define en la descripción y reivindicaciones de la invención. Normalmente, esta metodología trabajará mejor cuando D es un grupo que reduce el PKA de los hidrógenos en la porción metileno adyacente. Por ejemplo, ciano, sulfonilo, amido y similares como se especifica en la reivindicación. Uno preferiblemente será porciones arilo o heteroarilo como se describe en la reivindicación 1. También será otros grupos descritos en la reivindicación 1. Las bases alcóxido de alcoholes C1 hasta C4 puede utilizarse, pero otras bases tales como litio, sodio, o potasio dialquil amidas o las correspondientes bistrimetilsilil amidas también podrán utilizarse.

Preparación de Intermediarios:

Esquema de Reacción D



Esquema de Reacción E

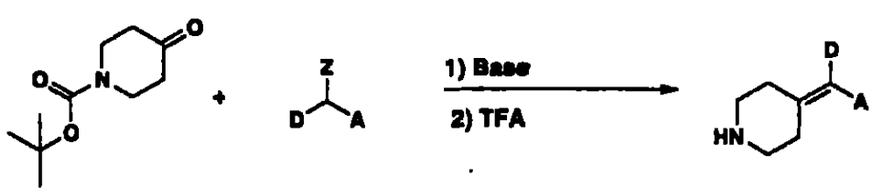


D = heteroarilo, arilo, alquilo
Organometálico = MgBr, Li, CeCl2, ZnBr

Intermediario 1

Como se muestra en el Esquema de Reacción E, además de un reactivo organometálico para una cetona, se puede proporcionar un alcóxido terciario intermediario que experimenta la protonación y la eliminación del ácido catalizado para formar el enlace doble deseado. Un número de reactivos organometálicos podrá ser suficiente como se muestra, pero un equivalente extra (al menos un total de dos) podrán necesitarse para empezar la desprotección de la amina nitrógeno en muchos casos.

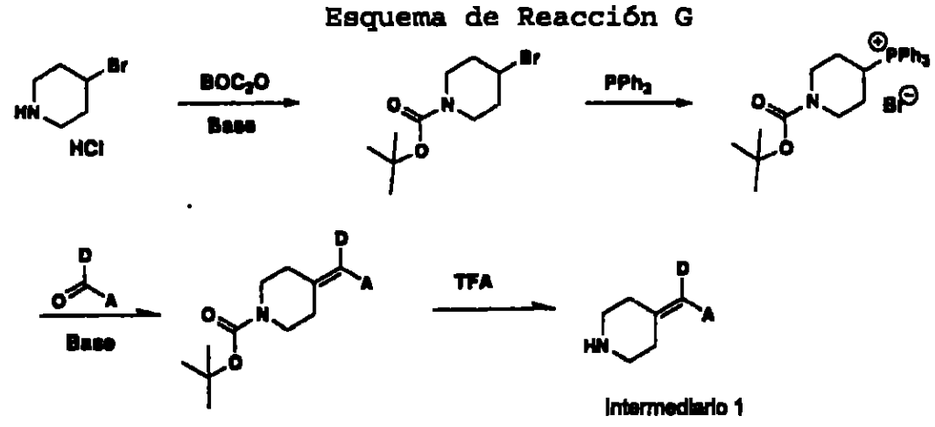
Esquema de Reacción F



Z = PR_3, $P(O)Ph_2$, P( )$(OR)_2$, SiR_3, AsR_3

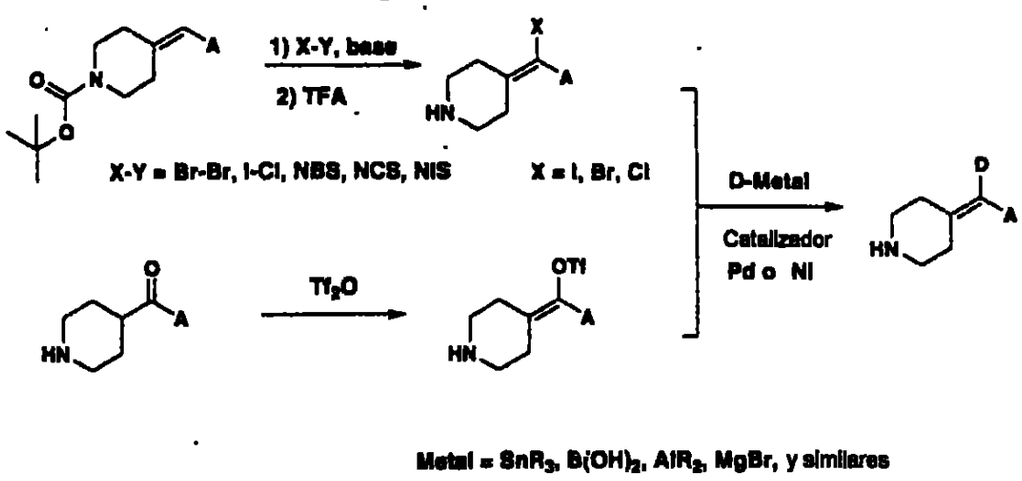
Las condiciones de olefinación estándar, tales como las basadas en Wittig, Horner Emmons, Petersen o Arsenic, pueden usarse para convertir la cetona a los productos deseados. Algunas revisiones generales de esta metodología e instrucciones para usarse, están contenidas en las siguientes referencias: Wadsworth, W.S, Jr., en "Organic Reactions", Dauben, W.G., Ed., Wiley, New York, 1977, 25, 73. McMurry, J.E. Acct. Chem. Res. 1983, 16, 405. Cushman, M., et al. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2807. Cuando Z es igual a trifenil fosfina, el butil litio o LDA puede usarse para generar el iluro de fósforo en THF, y luego el iluro se hace reaccionar con la cetona para proporcionar el producto deseado. Los reactivos basados en óxido de fosfinato o fosfina, podrán usarse con bases similares o con metóxido o etóxido de sodio o potasio en los correspondientes solventes de alcohol.

Esquema de Reacción G



Intermediario 1

Esquema de Reacción H

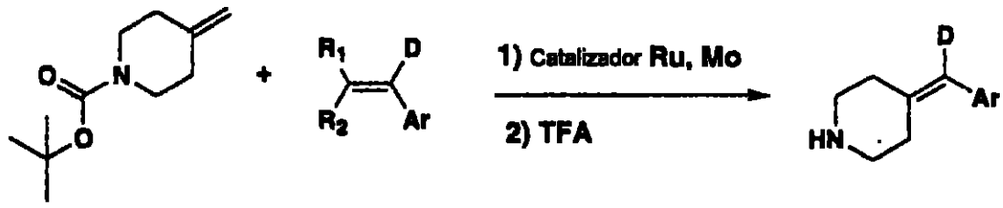


Como se muestra en el Esquema de Reacción H, los azaindoles sustituidos que contienen un cloruro, bromuro, yoduro, triflato o fosfonato, experimentan reacciones de acoplamiento con un boronato (reacciones tipo Suzuki) o estanano, para proporcionar azaindoles sustituidos. Los estananos y boronatos se preparan por medio de procedimientos de la literatura estándar, o como se describe en las secciones experimental de esta solicitud. Los bromuros, cloruros, triflatos, o fosfonatos de vinilo pueden experimentar el acoplamiento mediado por metal para proporcionar compuestos de la fórmula W-H. Los acoplamientos Stille o Suzuki son particularmente útiles. Una discusión detallada de las referencias y las mejores condiciones para estos tipos de acoplamientos mediados por metal, se describe posteriormente en está solicitud donde la discusión se combina con una descripción de cual de estos tipos de

reacciones puede también ser útil para funcionalizar los indoles y azaindoles.

Cuando Ar es benceno, los materiales de partida están comercialmente disponibles

Esquema de Reacción J



Alternativamente, los compuestos W-H se pueden preparar por medio de metatesis de olefina usando catalizador de Rodio altamente activo. El material de partida de metileno puede prepararse por medio de una metilación Wittig simple de la cetona precursora que se prepara por medio de métodos de la literatura. La metatesis de olefina se lleva a cabo preferiblemente usando 1% del catalizador de imadazoiliden rutenio bencilideno descrito en la siguiente referencia. La Reacción se lleva a cabo iniciando a bajas temperaturas (-40°)o similares. Se mezcla el material de metileno de partida con un exceso de olefina (5 hasta 100 equivalentes) y la reacción se entibia hasta ~40°C. Synthesis of Symmetrical Trisubstituted Olefins by Cross Metasthesis. Chatterjee, Arnab K.; Sanders, Daniel P.; Grubbs, Robert H.. Organic Letters ACS ASAP.

239

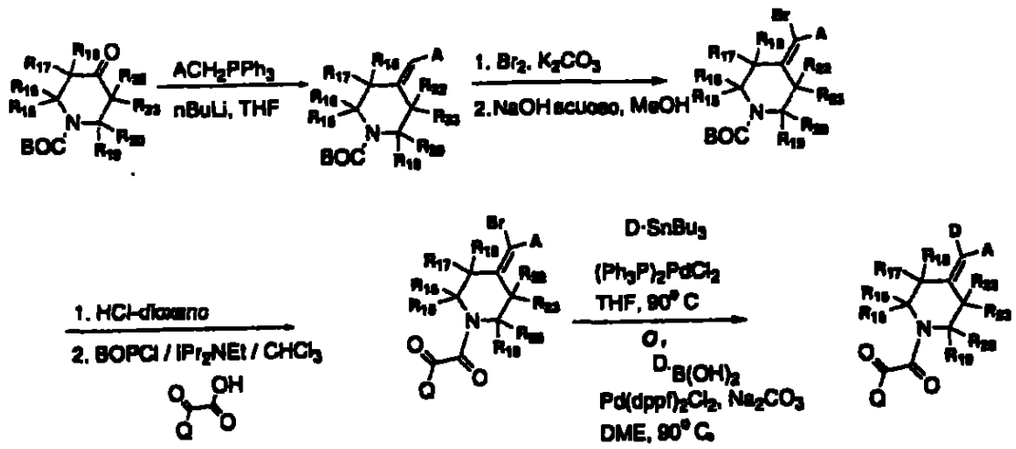
Las referencias adicionales se enlistan a continuación que muestran condiciones adicionales y substratos que pueden ser útiles con este catalizador.

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

Olefin metathesis with 1,1-difluoroetileno. Tmka, Tina M.; Day, Michael W.; Grubbs, Robert H.. Arnold and Mabef Beckman Lab. of Chemical Synthesis, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA. Angewandte Chemie, International Edition (2001), 40(18), 3441-3444.

El Esquema de Reacción K muestra una secuencia en la cual una piperidona se convierte a una olefina monofuncionalizada por medio de olefinación Wittig. La bromación y deshidrobromación proporcionan un intermediario de bromuro de vinilo versátil. Este intermediario se acopla al ácido QC(O)C(O)OH con BOPCl para proporcionar un compuesto de la fórmula I. Este intermediario se funcionaliza luego usando acoplamientos mediados por paladio para boronatos o estananos. Las condiciones para estos acoplamientos se describen en esta solicitud.

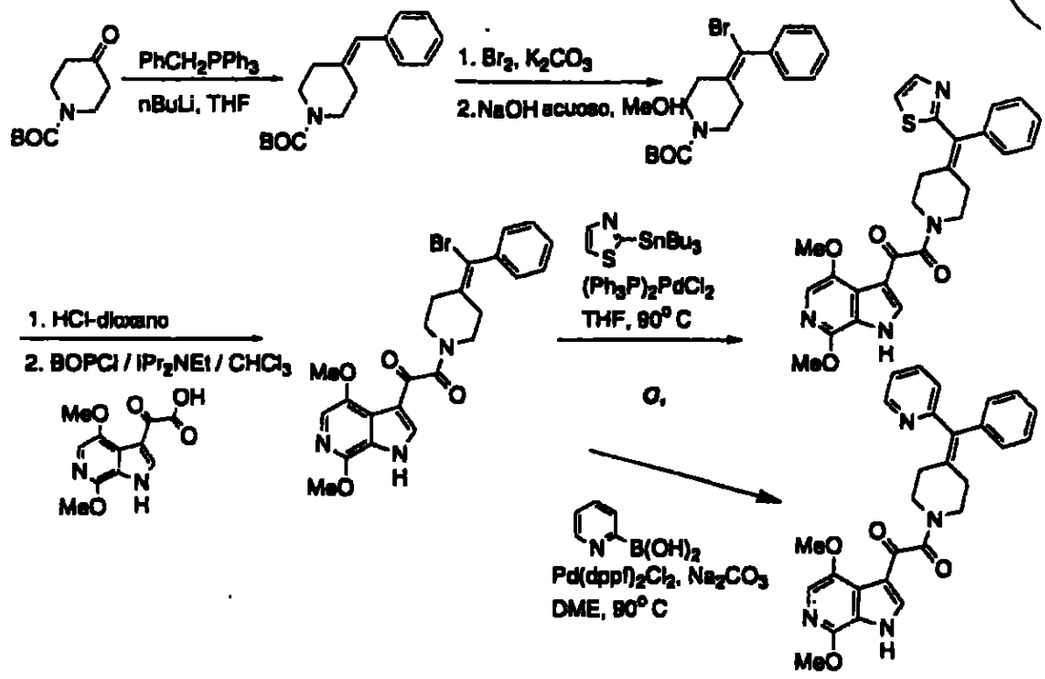
Esquema de Reacción K



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

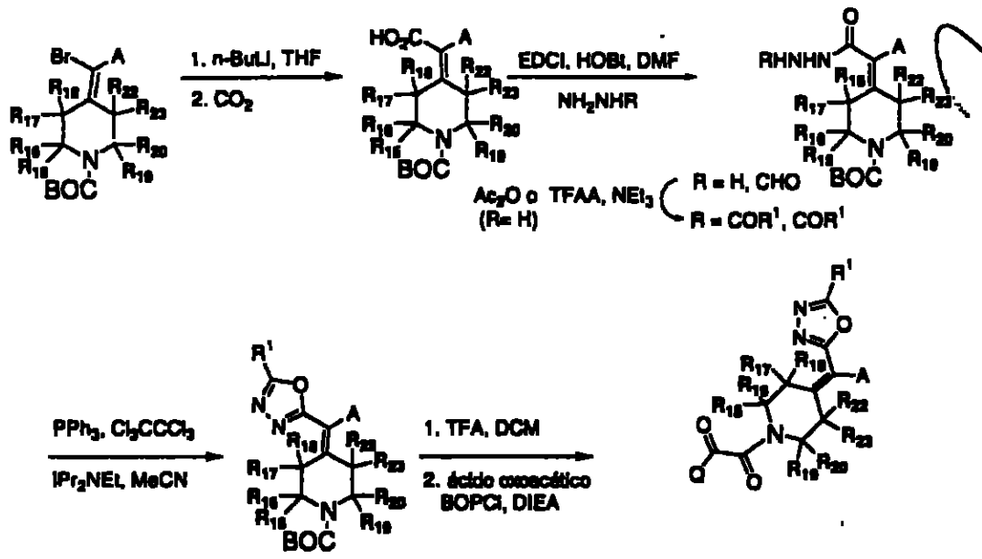
241

Esquema de Reacción L



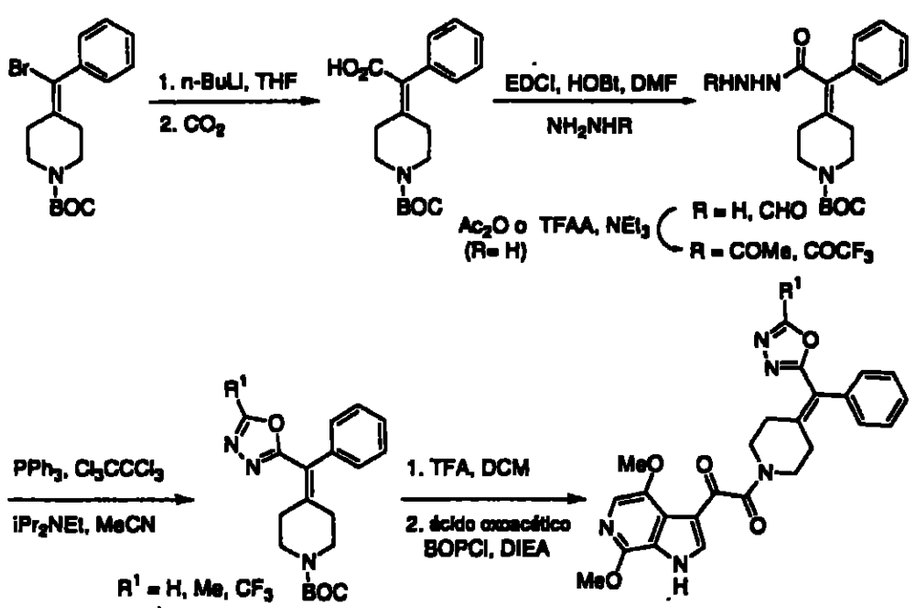
El Esquema de Reacción M muestra la forma en que el bromuro de vinilo protector puede convertirse al ácido carboxílico por medio de intercambio de bromuro de litio y la Reacción con dióxido de carbono. Como se describe en esta solicitud y las incorporadas, los ácidos carboxílicos son excelentes precursores para muchos heterocíclicos o amidas. El resto del Esquema de Reacción M muestra la conversión para oxadiazoles funcionalizados. Otra química descrita en esta solicitud describe otros métodos para convertir los ácidos a grupos de diferentes compuestos de la invención.

Esquema de Reacción M



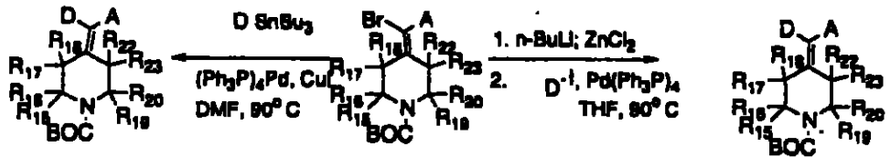
El Esquema de Reacción N describe un ejemplo más especifico del Esquema de Reacción M.

Esquema de Reacción N



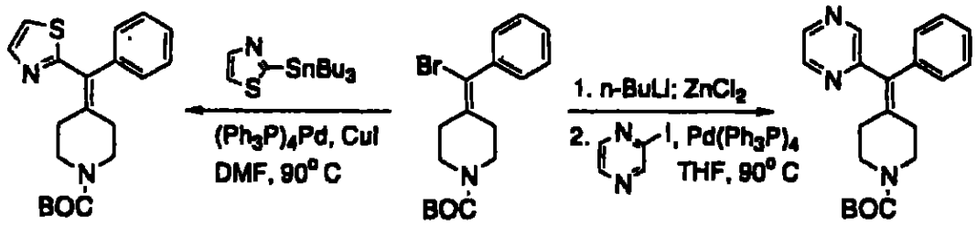
El Esquema de Reacción P describe métodos para funcionalizar el bromuro de vinilo para instalar grupos D (o A). Se describe un acoplamiento Stille modificado o acoplamiento mediado por zinc. Los detalles de estas transformaciones se discuten posteriormente en la sección de acoplamiento de metal.

Esquema de Reacción P



El Esquema de Reacción Q describe algunos ejemplos específicos del Esquema de Reacción P.

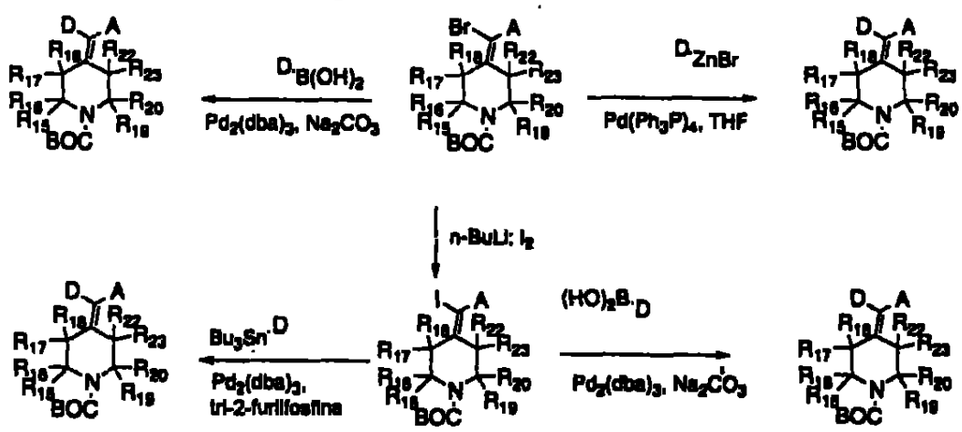
Esquema de Reacción Q



El Esquema de Reacción R describe métodos para la funcionalización del bromuro de vinilo para instalar grupos D (o A). Se describe un acoplamiento Stille modificado, un acoplamiento mediado por zinc, o un acoplamiento de ácido borónico Suzuki. Un método para convertir el bromuro de vinilo a yoduro de vinilo se muestra. . Si el bromuro de

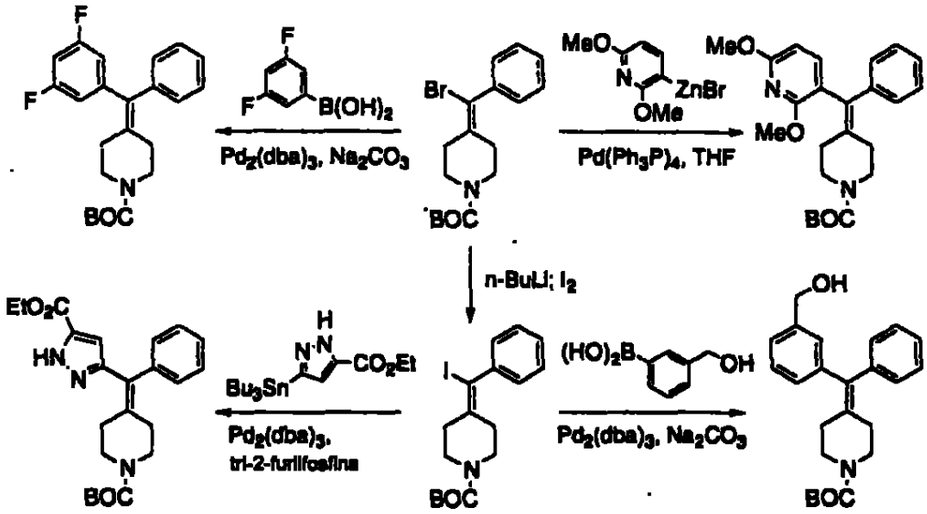
vinilo falla para experimentar una Reacción eficiente, el yoduro más activo puede prepararse como un acompañante mejor. Los detalles de estas transformaciones se discuten posteriormente en la sección de acoplamiento en metal.

Esquema de Reacción R



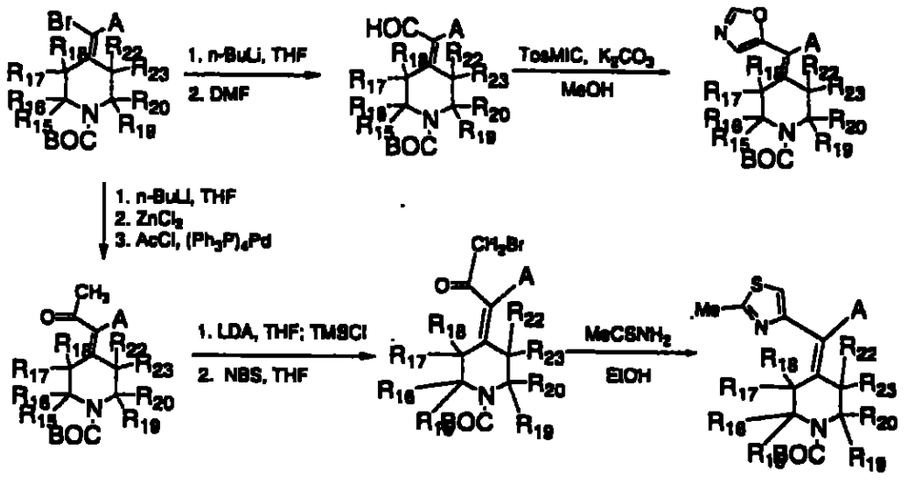
El Esquema de Reacción S proporciona ejemplos específicos del Esquema de Reacción R.

Esquema de Reacción S



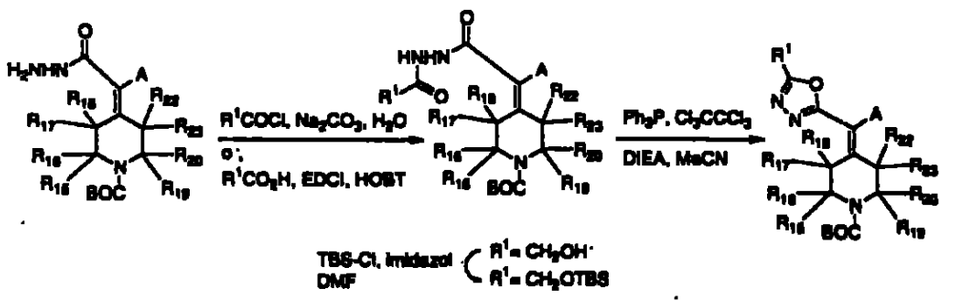
El Esquema de Reacción T muestra métodos para convertir el bromuro de vinilo en grupos D más funcionalizados (o A). Un intermediario de aldehído importante se genera del bromuro de vinilo y puede usarse para generar heteroarilos tales como oxasol por medio de la Reacción con TosMIC.

Esquema de Reacción T



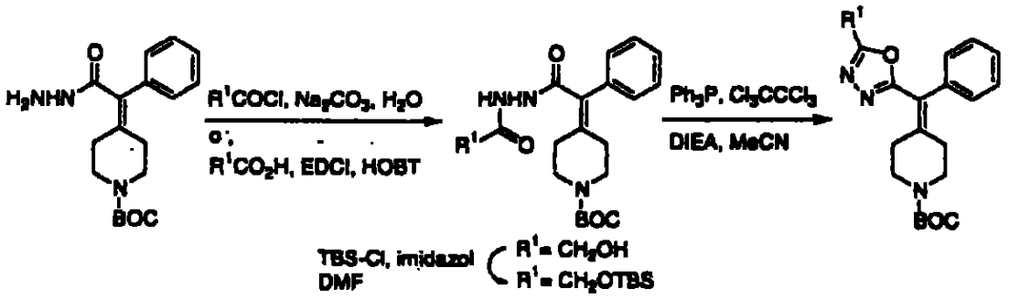
El Esquema de Reacción U muestra la forma en que la hidrazida (generada del ácido) puede usarse para preparar oxadiazoles con diferentes sustituyentes.

Esquema de Reacción U



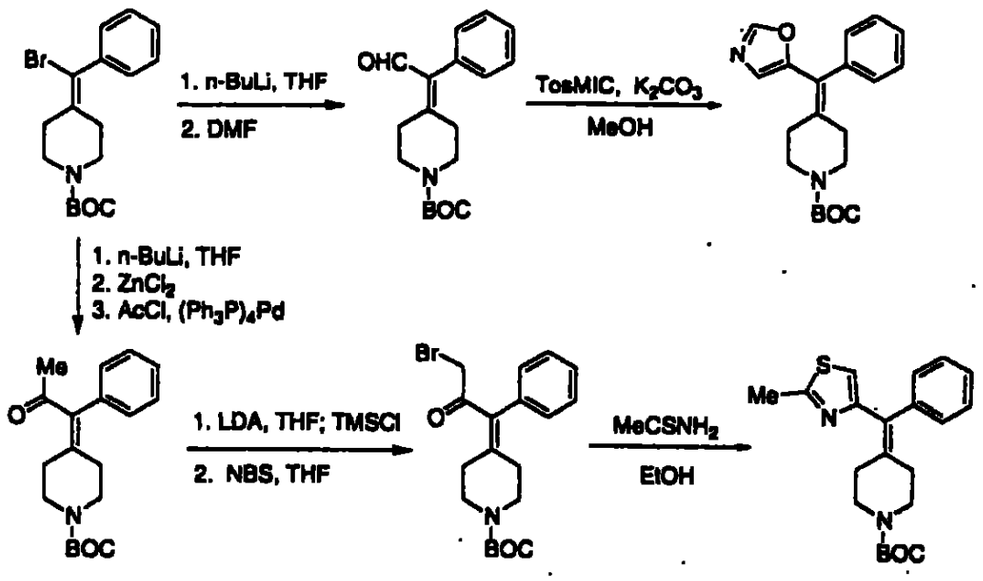
El Esquema de Reacción V proporciona ejemplos más específicos del Esquema de Reacción U.

Esquema de Reacción V



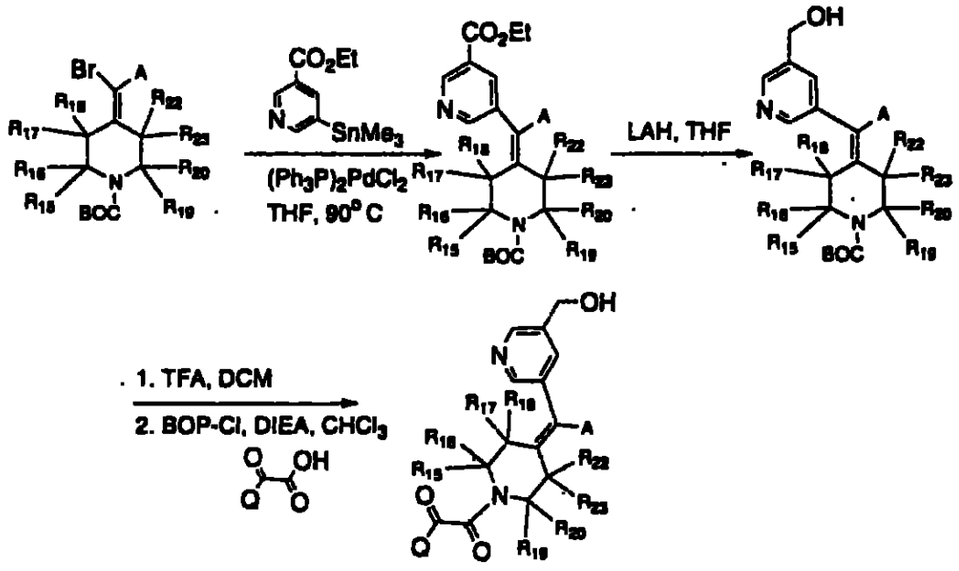
El Esquema de Reacción W muestra algunos otros métodos para instalar D (o A).

Esquema de Reacción W



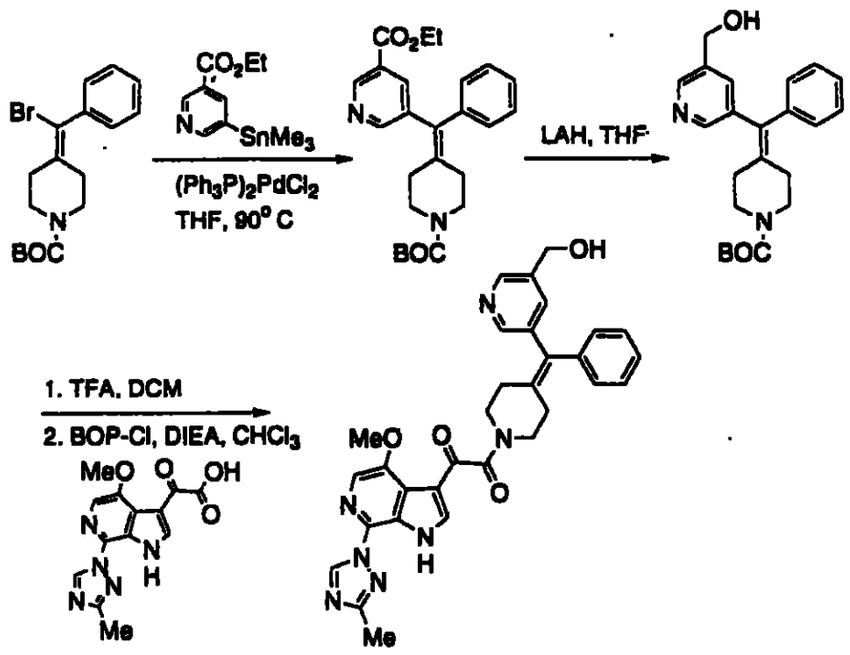
El Esquema de Reacción X muestra un ejemplo particular donde un heteroarilo funcionalizado, o en este caso arilo, se acopla y después puede ocurrir una funcionalización adicional (en este caso reducción de un éster a un alcohol).

Esquema de Reacción X



El Esquema de Reacción Y proporciona ejemplos más específicos del Esquema de Reacción X.

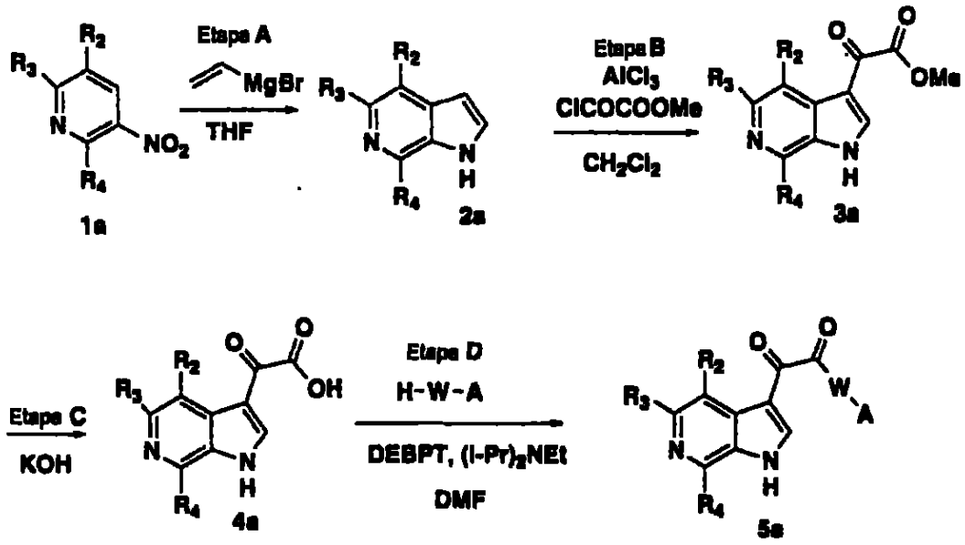
Esquema de Reacción Y



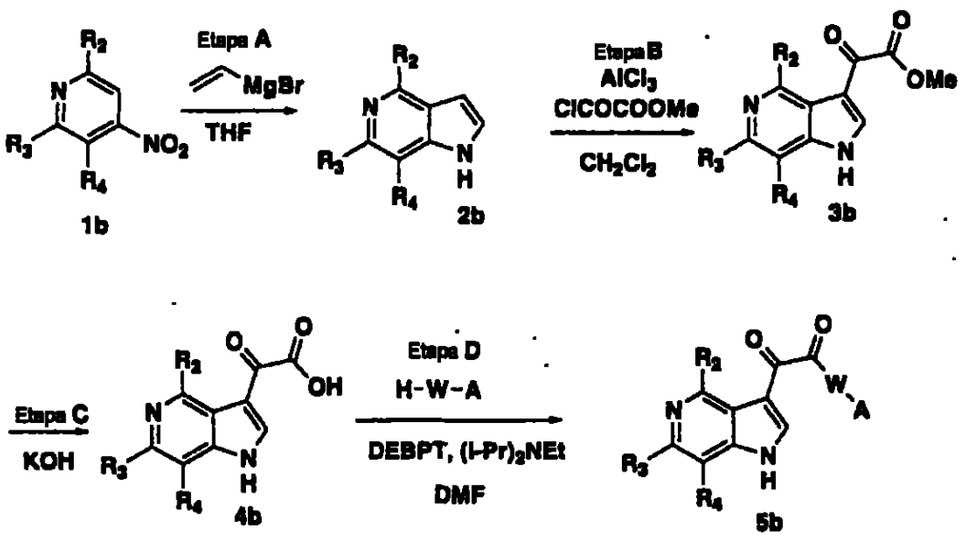
Los procedimientos para hacer $Q(C=O)_m$-OH ó $Q(C=O)_m$-X (como se define en la fórmula 1 de la descripción de la invención y en los esquemas A-C anteriores) se describen en la presente y en las mismas referencia citadas para la Reacción de acoplamiento (Blair; Wang, Wallace, ó Wang referencias 93-95 y 106 respectivamente). Los procedimientos adicionales generales para construir el azaindol sustituido Q y Z de la fórmula I e intermediarios útiles para su síntesis, se describe en los siguientes esquemas de reacción. Los siguientes esquemas de reacción proporcionan ejemplos específicos de la metodología que pueden usarse para preparar Q ó $Q(CO)_m$-OH ó derivados en los cuales el ácido se ha

convertido a un haluro ácido o éster.

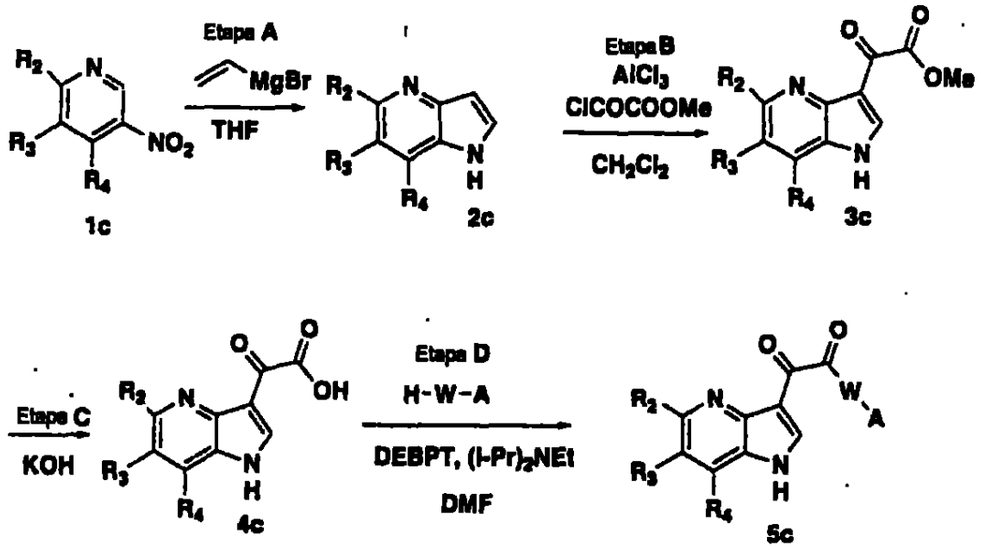
Esquema de Reacción 1a



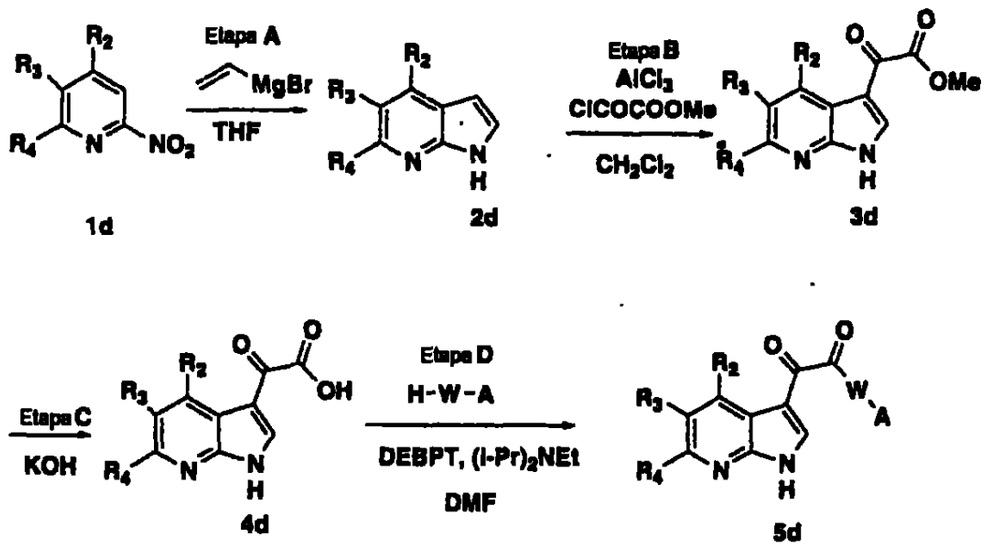
Esquema de Reacción 1b



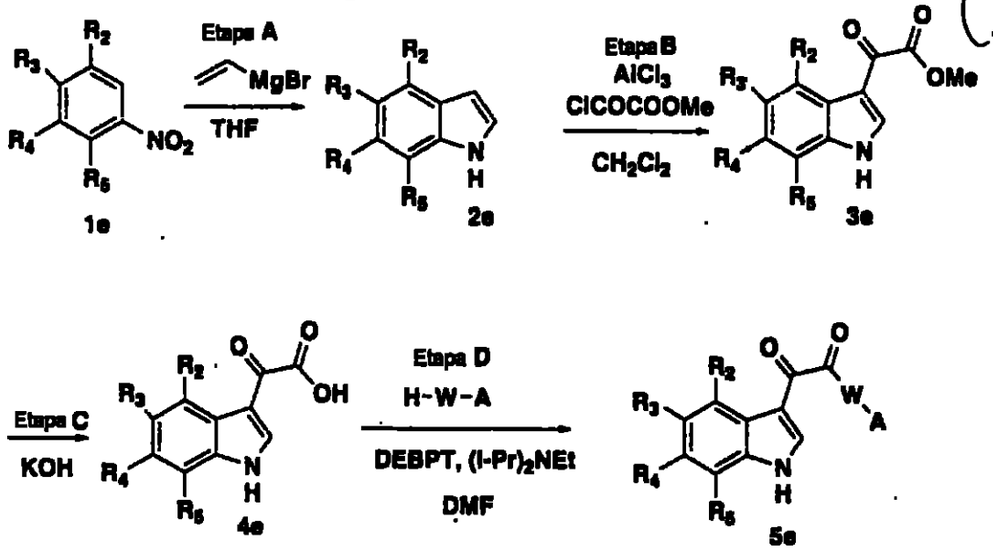
Esquema de Reacción 1c



Esquema de Reacción 1d



Esquema de Reacción 1e



Etapa A. En los esquemas de reacción 1a - 1e se describe la síntesis de un aza indol ó intermediarios de indol, 2a - 2e por medio de la Reacción Bartoli bien conocida en la cual el bromuro de vinil magnesio se hace reaccionar con un grupo arilo o heteroarilo nitro, tal como en 1a - 1e, para formar un anillo que contiene nitrógeno de cinco miembros como se muestra. Algunas referencias para detallar cómo se puede llevar a cabo la transformación incluyen: Bartoli et al. a) Tetrahedron Lett 1989, 30, 2129.b) Chem. Sco. Perkin Trans. 1 1991, 2757. C) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1991, 657. D) Synthesis (1999), 1594. E) Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A; Kadow, John F.; Wang, Tao. "A General Method for the Preparation of 4- y 6-Azaindoles". Journal of Organic Chemistry 2002, 67 (7),

252

2345-2347 WO 0262423 15 Agosto 2002 "Preparation y antiviral activity for HIV-1 of substituted azainadoleoxoacetylpiperzazines" Wang, Tao; Zhang, Zhongxig; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Yin, Zhiwei.

En un procedimiento preferido, una solución de bromuro de vinil magnesio en THF (normalmente 1.0M pero desde 0.25 hasta 3.0M) se agrega gota a gota a una solución de la nitro piridina en THF a -78° bajo una atmósfera inerte, ya sea de nitrógeno o Argón. Después de que se completó la adición, la temperatura de Reacción se permite que se entibie hasta -20° y luego se agita durante aproximadamente 12 horas antes de apagar con una solución de cloruro de amonio acuoso al 20%. La Reacción se extrajo con acetato de etilo y luego se trabajo de una manera típica usando un agente secante tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio. Los productos generalmente se purifican usando cromatografía sobre gel de sílice. Los mejores resultados generalmente se realizan usando bromuro de vinil magnesio recientemente preparado. En algunos casos, el cloruro de vinil magnesio puede sustituirse por bromuro de vinil magnesio. En algunos casos, los procedimientos modificados pueden proporcionar ocasionalmente un rendimiento aumentado. Un procedimiento de adición inversa algunas veces puede emplearse (la solución de nitropiridina se agrega a la solución de vinil Grignard). Ocasionalmente, los solventes

253

tales como dimetoxietano o dioxano pueden ser útiles. Un procedimiento en el cual el compuesto nitro en THF se agrega a una solución 1M de bromuro de vinil magnesio en THF a -40°C, puede proporcionar beneficios. Después de completar la Reacción por CCD, la Reacción se apaga con solución acuosa de cloruro de amonio saturada y se purifica por métodos estándar. Una referencia para este procedimiento alternativo está contenida en M.C. Pirrug., M. Wedel, e Y. Zhao et al. Syn Lett 202, 143-145.

Los azaindoles sustituidos pueden prepararse por métodos descritos en la literatura o pueden estar disponibles de fuentes comerciales. De esta manera, hay muchos métodos para sintetizar los intermediarios 2a-2d y los ejemplos específicos son muy numerosos para enlistarse. La metodología para la preparación de muchos compuestos de interés se describen las referencias de Blair, Wang, Wallace, y Wang 93-95 y 103 respectivamente. Una revisión de la síntesis de 7-azaindoles se ha publicado (Merour et. al. referencia 102). La síntesis alternativa de aza indol y métodos generales para sintetizar los intermediarios 2 incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en las siguientes referencias (a-k siguientes): a) Prokopov, A.A.; Yakhontov, L.N. Khim.- Farm. Zh. 1994, 28(7), 30-51; b) Lablanche-Combier, A. Heteroaromatics. Photoinduced Electron Transfer 1988, Pt. C, 134-312; c) Saify, Zafar Said. Pak. J.

Pharmacol. 1986. 2(2), 43-6; d) Bisagni, E. Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem. 1972, 4, 439-45; e) Yakhontov, L.N. Usp. Khim. 1968, 37(7), 1258-87; f) Willette, R.E. Advan. Heterocycl. Chem. 1968, 9, 27-105; g) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Tetrahedron 1993, 49(33), 7337-52; h) Mahadevan, I.; Rasnyssen, M. J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(2), 359-67; a) Spivey, A.C.; Fekner, T.: Spey, S. E.; Adams, H.J. Org. Chem. 199, 64(26), 9430-9443; j) Spivey, A.C.; Fekner, T; Adams, H. Tetrahedron Lett. 1998, 39(48), 8919-8922; k) Advances Heterocyclic Chemistry (Academic press) 1991, vol. 52, pg 235-236 y referencias en la presente. Otras referencias están después en esta solicitud. Los intermediarios de indol de partida de la fórmula 2e (Esquema de Reacción 1e) se conocen o se preparan fácilmente de conformidad con procedimientos de la literatura, tales como aquellos descritos en Gribble, g. (Refs. 24 y 99), Brartoli et al (ref. 36), referencia 37, o en el libro por Richard A. Sundberg en la referencia 40. Otros métodos para la preparación de intermediarios de indol incluyen: síntesis Leimgruber-Batcho (referencia 93); la síntesis Fisher Indol (referencias 94 y 95); el protocolo 2,3-recolocación desarrollado por Gassman (referencia 96); la combinación de pirroles (referencia 97); ciclizaciones mediadas por estaño (referencia 98); y la ciclización mediada por paladio Larock de 2-alquinil anilina. Muchos otros métodos de la síntesis de

indol se conocen y un químico con experiencia típica en la técnica puede localizar fácilmente las condiciones para la preparación de indol que pueden utilizarse para preparar compuestos de la fórmula I.

Etapa B. El intermediario 3a-e puede prepararse por la Reacción del intermediario 2, con un exceso de CICOCOOMe en presencia de $AICI_3$ (cloruro de aluminio) (Sycheva et al, Ref. 26, Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Scheinker, Yu.N.;; Yakhontov, L.N. Algunas descripciones de los procedimientos exactos para llevar a cabo esta Reacción , están contenidas en a) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Wong, Henry; Zhu, Juliang; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "An Effective Procedure for the Acylation of Azaindoles at C-3". J. Org. Chem. 2002, 67(17), 6226-6227; b) Tao Wang et. al. patente EUA 6,476,034 B2 "Antiviral Azaindole derivatives" publicada el 5 de Noviembre de 2002; c) W. Blair et al. Solicitud de patente PCT WO 00/76521 A1 publicada el 21 de Diciembre de 2000; d) O. Wallace et. al. Solicitud PCT WO) 2/04440A1 publicada el 17 de Enero de 2002. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindolines. Khim. Geterotsikl., 1987, 100-106). Normalmente, un solvente inerte tal como CH_2Cl_2 se usa, pero otros tales como THF, Et_2O, DCE, dioxano, benceno, o tolueno, pueden encontrar aplicabilidad ya sea solo o en mezclas. Otros ésteres de

oxalato tales como monoésteres etílicos o bencílicos de ácido oxálico también podrán ser suficientes para cualquier método mostrado antes. Más ésteres lipofílicos facilitan el aislado durante las extracciones acuosas. Los ésteres fenólicos o fenólicos sustituidos (tales como pentaflorofenol) son capaces de dirigir el acoplamiento de H-W-A en la etapa D sin activación. Los catalizadores de ácido Lewis, tales como tetracloruro de estaño, cloruro de titanio IV, y cloruro de aluminio, se emplean en la etapa B con cloruro de aluminio siendo el más preferido. Alternativamente, el azaindol se trata con un reactivo Grignard tal como MeMgI (yoduro de metil magnesio), bromuro de metil magnesio o bromuro de etil magnesio y haluro de zinc, tal como $ZnCl_2$ (cloruro de zinc) ó bromuro de zinc, seguido por la adición de un éster de monocloruro de oxalilo, tal como CICOCOOMe (clorooxoacetato metílico) u otro éter como arriba, para proporcionar el éster aza-indol glioxilo (Shadrina et al, Ref. 25). Los ésteres de ácido oxálico tales como oxalato metílico, oxalato etílico, o como antes, se usan. Los solventes apróticos tales como CH_2Cl_2, Et_2O, benceno, tolueno, DCE, o similares, pueden usarse solos o en combinación para estas secuencias. Además de los ésteres de mono cloruro de oxalilo, el cloruro de oxalilo por sí mismos puede hacerse reaccionar con un azaindol y luego reaccionar además con una amina apropiada, tal como H-W-A.

Etapa C. La hidrólisis del éster metílico (intermediarios 3a.3e, esquemas de reacción 1a-1e) proporciona una sal de potasio de los intermediarios 4, que se acopla con las alquenil piperidinas H-W-A como se muestra en la etapa D de los esquemas de reacción 1a-1e. Algunas condiciones típicas emplean hidróxido metanólico o etanólico de sodio seguido por la acidificación cuidadosa con ácido clorhídrico acuoso de molaridad variante, pero HCl 1M se prefiere. La acidificación no se utiliza en muchos casos como se describe arriba para las condiciones preferidas. El hidróxido de litio o el hidróxido de potasio también deberán agregarse cantidades variadas de agua a los alcoholes. Los propanoles o butanoles también podrán usarse como solventes. Las temperaturas elevadas hasta los puntos de ebullición de los solventes pueden utilizarse si las temperaturas ambiente no son suficientes. Alternativamente, la hidrólisis puede llevarse a cabo en un solvente no polar tal como CH_2Cl_2 o THF en presencia de Tritón B. Las temperaturas de -78°C hasta el punto de ebullición del solvente pueden emplearse, se prefiere -10°C. Otras condiciones para la hidrólisis del éster se enlistan en la referencia 41 y tanto esta referencia y muchas de las condiciones de hidrólisis del éster, son bien conocidas por los químicos de experiencia promedio en la técnica.

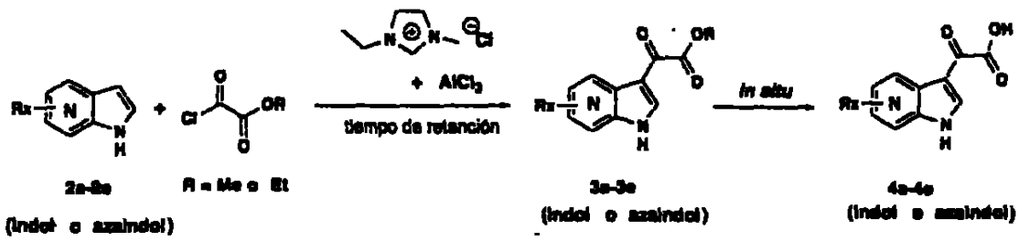
Procedimientos alternativos para etapa B y C:

Cloroaluminato de imidasolio:

Se ha encontrado que el líquido iónico cloroaluminato de 1-alquil-3-alquilimildazolio generalmente es útil en promover la acilación tipo Friedel-Crafts de los indoles y azaindoles. El líquido iónico se genera al mezclar cloruro del 1-alquil-3 alquilimidazolio con cloruro de aluminio a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Una relación molar de 1:2 ó 1:3 del cloruro de 1-alquil-3-alquilimidazolio al cloruro de aluminio, se prefiere. Un cloroaluminato de imidazolio particular útil para la acilación de azaindol con clorooxoacetato metílico o etílico, es el cloro aluminato de 1-etil-3-metilimidazolio. La reacción se realiza normalmente a temperatura ambiente y el éster de azaindolglioxilo puede aislarse. Más convenientemente, se ha encontrado que el éster de glioxilo puede hidrolizarse in situ a temperatura ambiente en un tiempo de reacción prolongado (normalmente durante la noche) para dar el correspondiente ácido glioxilo (intermediarios 4a-4e) para la formación de amida (Esquema de Reacción 2).

259

Esquema de Reacción 2



Un procedimiento experimental representativo es como sigue: el cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (2 equivalentes; adquirido de TCI; pesado bajo una corriente de nitrógeno) se agitó en un matraz de fondo redondo secado al horno a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se le agregó cloruro de aluminio (6 equivalentes; polvo anhidro empacado bajo argón en ampolletas adquiridas de Aldrich preferidas; pesado bajo una corriente de nitrógeno). La mezcla se agitó vigorosamente para formar un líquido, que luego se le agregó azaindol (1 equivalente) y se agitó hasta que resultó una mezcla homogénea. A la mezcla de reacción se le agrego gota a gota clorooxoacetato etílico o metílico (2 equivalentes) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió en un baño con agua y hielo y la reacción se apagó por la adición cuidadosa de un exceso de agua. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron bajo alto vacío para dar el ácido azaindolglioxílico. Para algunos ejemplos, puede requerirse 3 equivalentes del cloruro de 1-etil-3-metilimidasol y clorooxoacetato. Una referencia más

260

detallada con los ejemplos adicionales está contenida en: Yeung, Kap-Sun; Farkas, Michelle E.; Qiu, Zhilei; Yang, Zhong. Friedel-Crafts acylation of indoles in acidic imidazolium chloroaluminate ionic liquid at room temperature. Tetrahedron Letters (2002), 43(33), 5793-5795.

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

Etapa D. Fue como se describe antes.

Se notará que en muchos casos las reacciones se describen sólo para una posición del intermediario, tal como la posición R^5, por ejemplo. Se entenderá qué tales reacciones deberán usarse en otras posiciones, tal como R^2-R^4, de los diferentes intermediarios. Las condiciones y métodos de reacción dados en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables a compuestos con otra sustitución y otras transformaciones en esta solicitud. Esquemas de reacción 1 y 2 describen los esquemas de reacción generales para tomar apropiadamente los sustituyentes Q (indoles y aza indoles) y convertirlos a los compuestos de fórmula I. Aunque estos esquemas de reacción son muy generales, otras permutaciones tales como portar un precursor o precursores a los sustituyentes R^2 hasta R^5 a través del Esquema de Reacción, y luego convertirlos al compuesto de la fórmula I en la última etapa, también son métodos

261

1c-5c en el Esquema de Reacción 1c. El Esquema de Reacción 4 es otra modalidad de las transformaciones descritas en los Esquemas de reacción 1a-1e y 3. La conversión del fenol al cloruro (etapa S, Esquema de Reacción 4) puede realizarse de conformidad con los procedimientos descritos en Reimann, E., Wichmann, P.: Hoefner, G.; Sci. Pharm. 1996. 64(3), 637-646; y Katrizky, A. R.; Raccchwal, Smith, T.P.; Steel, P.J.; J. Heterocycl. Chem. 1995, 32(3), 979-984. La etapa T del Esquema de Reacción 4 puede llevarse a cabo como se describe por la etapa A del Esquema de Reacción 1. El intermediario de bromo luego puede convertirse en intermediario de alcoxi, cloro, o flúor como se muestra en la etapa U del Esquema de Reacción 4. Cuando la etapa U es la conversión del bromuro en derivados de alcoxi, la conversión puede llevarse a cabo al hacer reaccionar el bromuro con un exceso de, por ejemplo, metóxido de sodio o metóxido de potasio metanol con sales cuprosas, tales como bromuro de cobre I, yoduro de cobre I, y cianuro de cobre I. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de entre ambiente y 175°C, pero más posiblemente serán de alrededor de 115°C ó 100°C. La reacción puede correrse en un recipiente a presión o en un tubo sellado para prevenir el escape de los volátiles tales como metanol. Alternativamente, la reacción puede correrse en un solvente tal como tolueno o xileno y el metanol se le permite escapar parcialmente del recipiente de reacción al calentar y luego

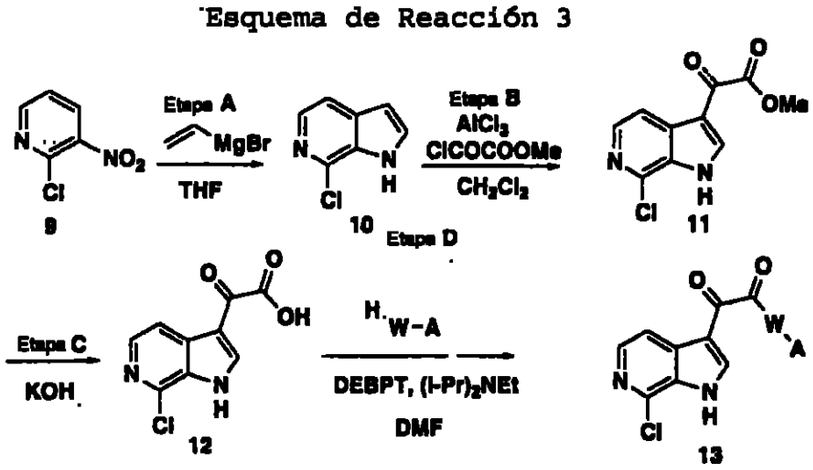
262

contemplados de esta invención. Los ejemplos no limitantes de tales estrategias siguen en los esquemas de reacción posteriores.

Las reacciones de construcción de enlace amidas descritas en la etapa D de los esquemas de reacción 1a-1e, podrán llevarse a cabo usando condiciones especializadas descritas en la presente o alternativamente al aplicar las condiciones o reactivos de acoplamiento para la construcción de enlace amida descrita en, Wallace, referencia 95. Algunos ejemplos no limitantes específicos se dan en esta solicitud.

Los procedimientos adicionales para sintetizar, modificar y enlazar grupos están contenidos en las referencias 93-95 y 103 o se describen posteriormente.

Esquema de Reacción 3



El Esquema de Reacción 3 proporciona ejemplos más específicos de la transformación previamente descrita en el Esquema de reacción A. Los intermediarios 9-13 se preparan por las metodologías como se describe para los intermediarios

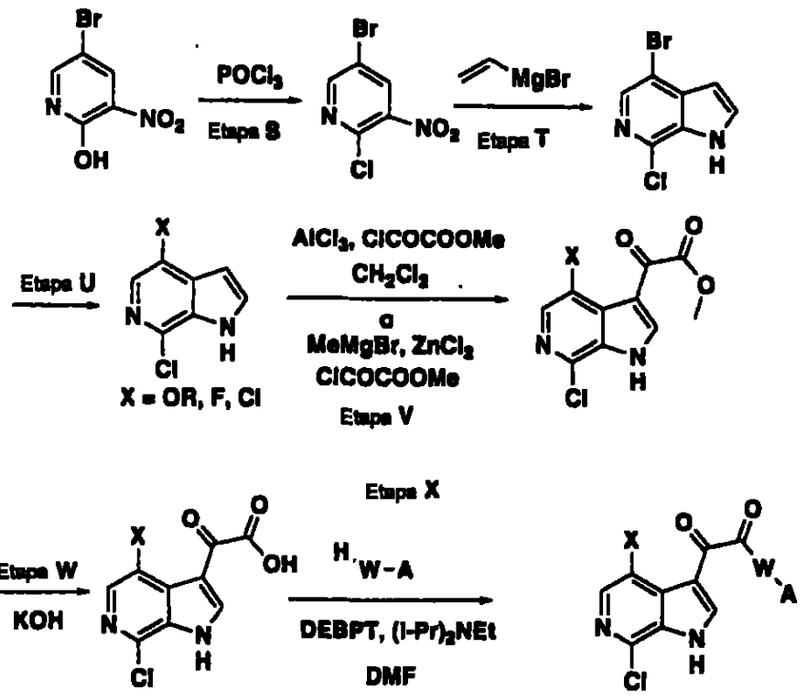
263

realizar reflujo al agregar un condensador. Las condiciones preferidas en una escala de laboratorio típica utiliza 3 equivalentes de metóxido de sodio en metanol, CuBr como el catalizador de reacción (0.2 hasta 3 equivalentes con un equivalente siendo referido o menos), y una temperatura de reacción de 115°C. La reacción se lleva a cabo un tubo sellado o un recipiente de reacción sellado. La reacción de desplazamiento catalizada con cobre de los haluros de arilo por metóxido, se describen detalle en H.L. Et al. 1989, Tetrahedron 45(17) pp5565 hasta 5578 y estas condiciones descritas en la presente también se utilizan en esta solicitud con aza indoles. La conversión del bromuro en derivados de alcoxi también puede llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos descritos en Palucki, M.; Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; J. Am. Chem. Soc. 1997, 119(14), 3395-3396; Yamato, T.; Komine, M.; Nagano, Y.; Org. Prep. Proc. Int. 1997, 29(3), 300-303; Rychnovsky, S.D.; Hwang, K.; J. Org. Chem. 1994, 59(18), 5414-5418. La conversión del bromuro al derivado del flúor (etapa U Esquema de Reacción 4) puede realizarse de conformidad con Antipin, I.S.; Vigalok. A.I.; Konovalov, A.I.; Zh. Org. Khim. 1991, 27(7), 1577-1577; y Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H.; Synlett. 1992, 4, 345-346. La conversión del bromuro al derivado del cloro (etapa U, Esquema de Reacción 5) puede realizarse de conformidad con los

764

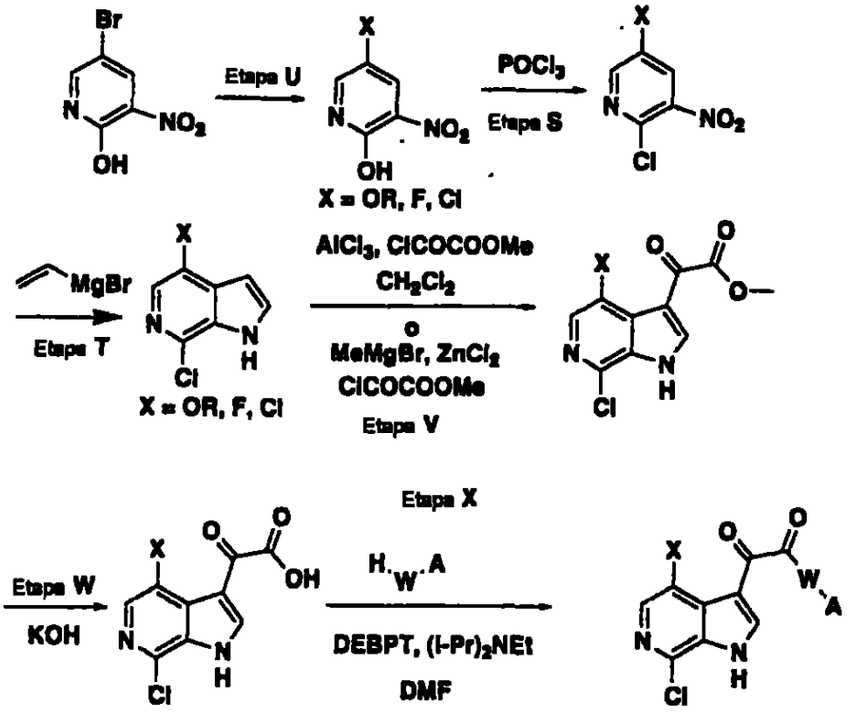
procedimientos descritos en Gilbert, E.J. Van Vranken, D.L.; J. Am. Chem. Soc. 1996. 118(23), 5501; Mongin, O.; Trecourt, F.; Godad, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(37), 6695-6698; y O'Connor, K.J.; Burrows, C.J.; Org. Chem. 1991, 56(3), 1344-1346. Las etapas V.W. y X del Esquema de Reacción 4, se llevan a cabo de conformidad con los procedimientos previamente descritos para las etapas B, C, y D del Esquema de Reacción 1a-1e, respectivamente. Las etapas del Esquema de Reacción 4 pueden llevarse a cabo en un orden diferente como se muestra en el Esquema de Reacción 5 y el Esquema de Reacción 6.

Esquema de Reacción 4

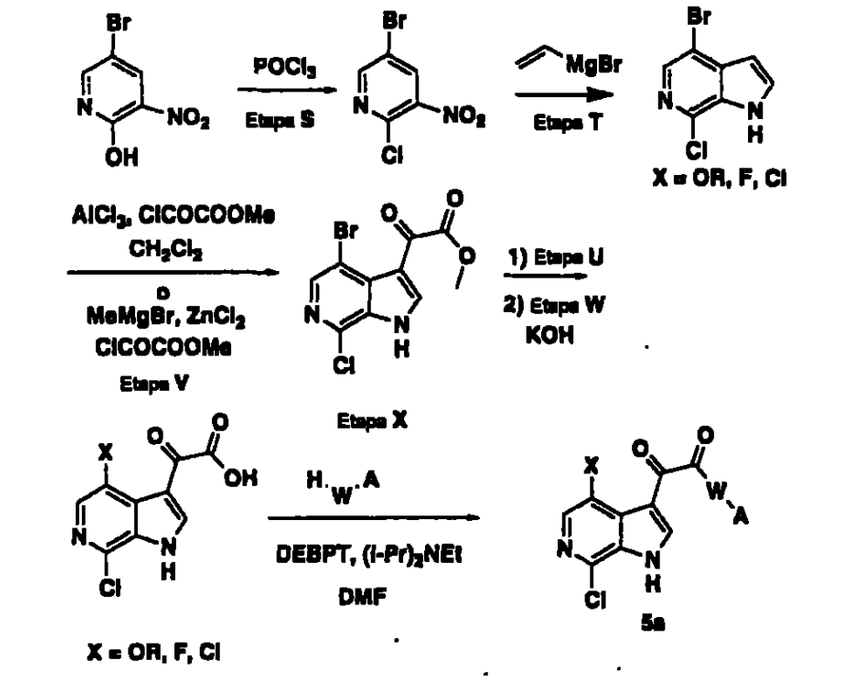


265

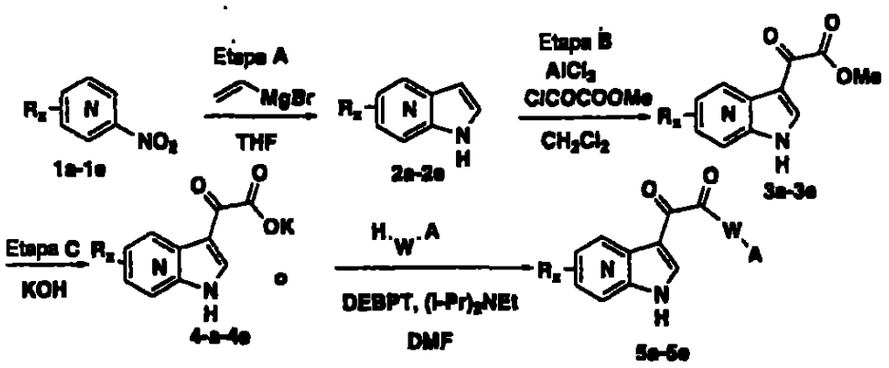
Esquema de Reacción 5



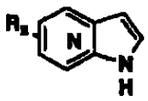
Esquema de Reacción 6



Esquema de Reacción 7



R_x = R_2-R_4 por azaindoles o R_2-R_5 por indoles

 = Q (la mayoría de la definición genérica salvo excepciones específicas para cubetas

R_6 no es nada

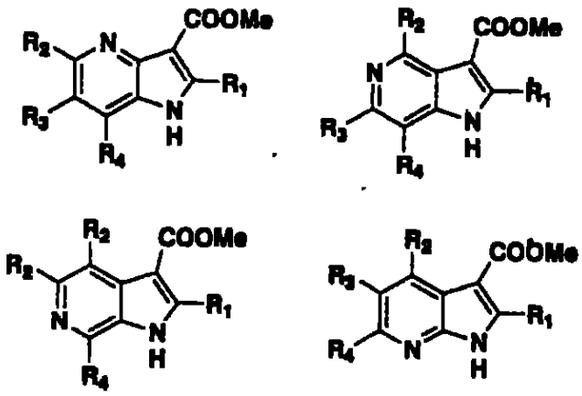
R_2 no se describe (en el interés de la conveniencia) pero se considera hidrógeno. Otros grupos R_2 deberían trabajar similarmente en estas transformaciones dentro de los límites de reactividad de un químico experto en la técnica.

R_7 es hidrógeno.

El esquema de reacción 7 describe un método abreviado para representar las reacciones en el esquema de reacción 1a-1e y genérico Q. Se entenderá, para los propósitos del esquema de reacción 7 y esquemas de reacción adicionales, que 1b se usa para sintetizar 2b-5d, 1c se proporciona 2c-5c y 1d proporciona 2d-5d etc. Los sustituyentes R_x representan para azaindoles R_2-R_4 y por indoles R_2-R_5. En las fórmulas los siguientes esquemas de reacción, uno de los sustituyentes puede describirse, pero se

entenderá que cada fórmula puede representar los azaindoles genéricos apropiados o indol, con objeto de mantener la solicitud breve.

Esquema de reacción 8

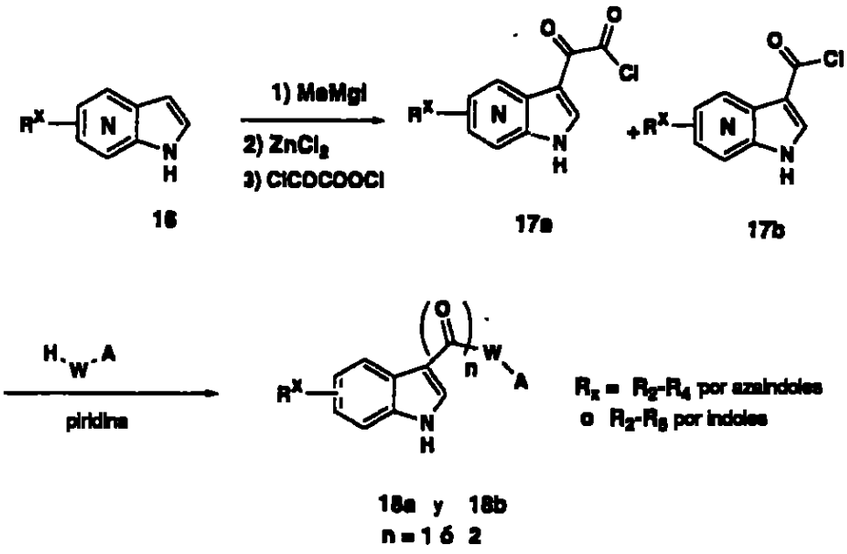


Un método alternativo para llevar a cabo la secuencia resumida en las etapas B-D (mostrado en el esquema de reacción 9) involucra tratar un aza indol, tal como 16 obtenido por los procedimientos descritos en la literatura o de fuentes comerciales, con MeMgI y $ZnCl_2$, seguido por la adición de CICOCOCl (cloruro de oxalilo), ya sea en THF o Et_2O, para proporcionar una mezcla de un azaindol cloruro de glioxilo, 17a, y un azaindol cloruro de acilo, 17b. La mezcla resultante de azaindol cloruro de glioxilo y azaindol cloruro de acilo, se acopla luego con H-W-A bajo condiciones básicas para proporcionar los productos de la etapa D con una mezcla de los compuestos 18a y 18b, ya sea con uno o dos grupos carbonilo ligando el aza indol y el grupo W. La separación

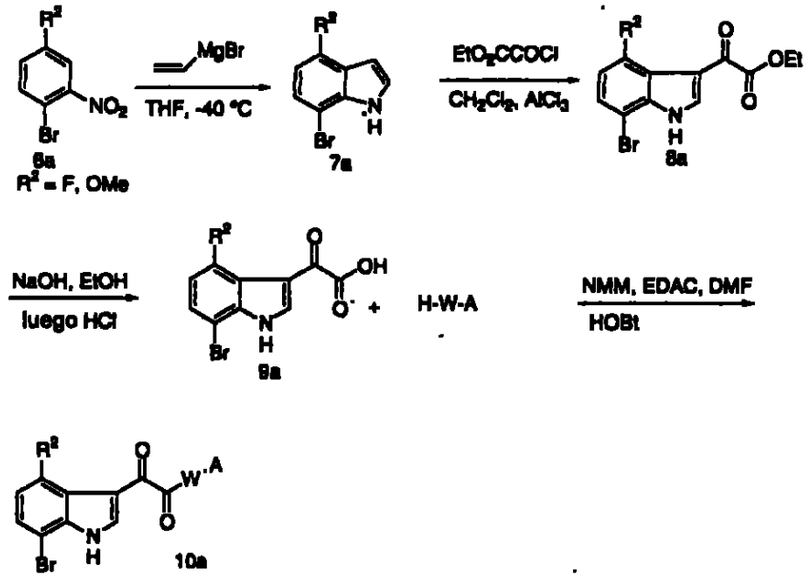
268

por medio de métodos cromatográficos que son bien conocidos en la técnica, proporciona el 18a y 18b puro. Estas secuencias se resumen en el esquema de reacción 9 a continuación.

Esquema de reacción 9



Esquema de reacción 10

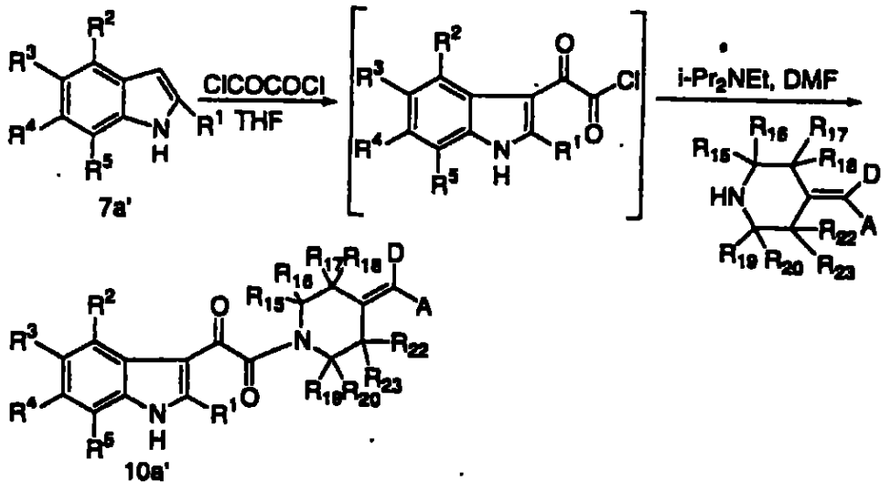


269

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

Alternativamente, la acilación de un intermediario indol, tal como 7a', podrá llevarse a cabo directamente con cloruro de oxalilo seguido por una base que media el acoplamiento con H-W-A para proporcionar un intermediario de fórmula 10a' como se muestra en el esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 5



Otros métodos para introducción de un grupo aldehído para formalizar el intermediario de la fórmula 11,

incluyen reacciones de carbonilación catalizada por metal de transición de bromo apropiada, sulfonato de cloro metano (il), o estanano (il) indoles. Alternativamente, los aldehídos pueden introducirse haciendo reaccionar aniones de indolilo o reactivos Grignard de indolilo con formaldehído y luego oxidar con MnO2 o TPAP/NMO u otros oxidantes apropiados para proporcionar el intermediario 11.

Algunos ejemplos específicos de los métodos generales para preparar aza indoles o indoles funcionalizados o para intercubrir funcionalmente en indoles aza o indoles que serán útiles para preparar los compuestos de esta invención, se muestra en las siguientes secciones para propósitos ilustrativos. Se entenderá que la invención cubre los azaindoles 4, 5, 6 y 7 substituidos y también indoles en los cuales la metodología mostrada a continuación puede aplicarse a todas las series anteriores, mientras que los otros mostrados a continuación serán específicos para uno o más. Un practicante típico de la técnica puede hacer esta distinción cuando no se delinea específicamente. Se pretenden muchos métodos para aplicarse a todas las series, particularmente instalaciones de grupo funcional o interconversiones. Por ejemplo, una estrategia general para proporcionar la funcionalidad adicional de esta invención es la posición o instalación de un haluro tal como bromo, cloro, o yodo, aldehído, ciano, o un grupo carboxi en el azaindol y

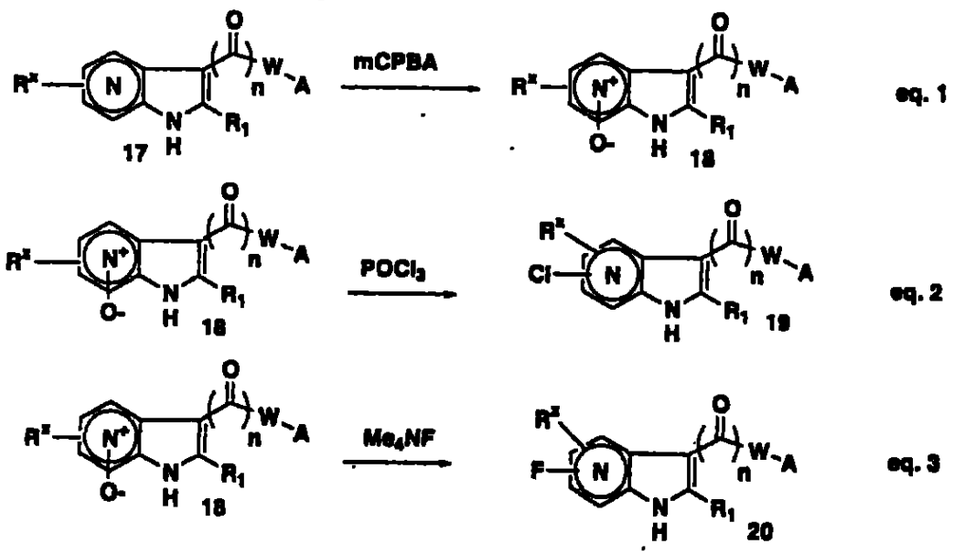
271

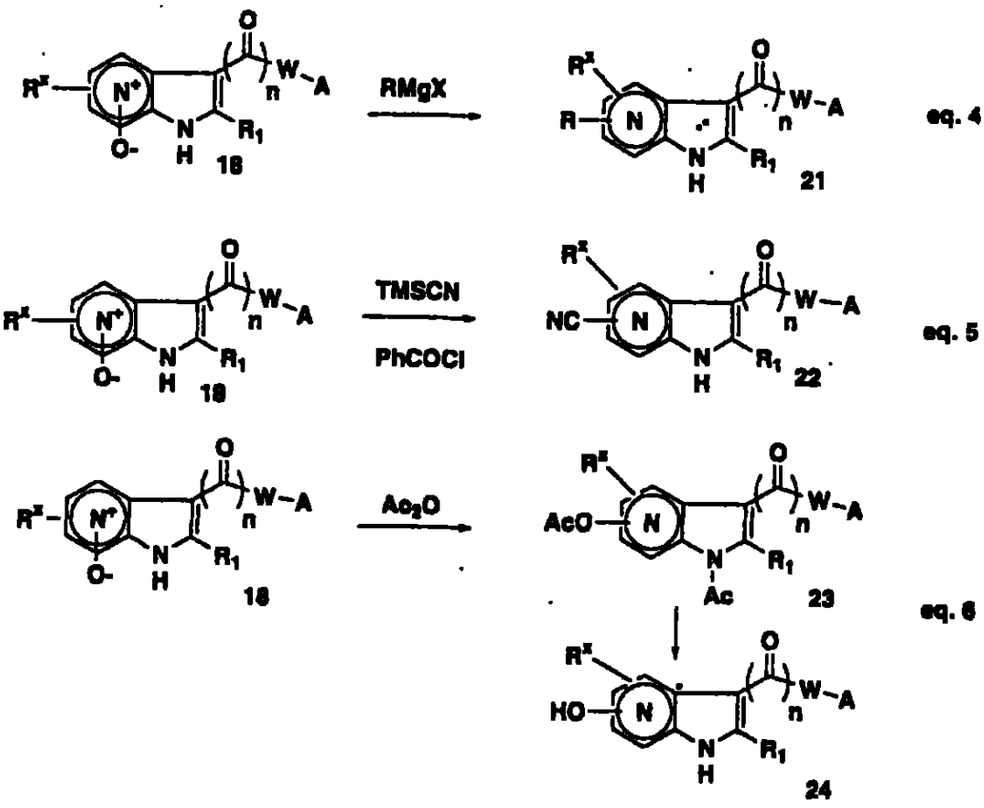
luego convertirla a la funcionalidad para los compuestos deseados. En particular, la conversión para heteroarilo, arilo substituido, y grupos amida en el anillo son de particular interés.

Las rutas generales para anillos de azaindol funcionalizados se muestran en los esquemas de reacción 7a, 8 y 9. Como se describe en el esquema de reacción 7A, el azaindol, 17, puede oxidarse al correspondiente derivado de N-óxido, 18, usando CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) en acetona o DMF (1 equivalente, Haraa et al, ref 29 y Antonini et al, Ref. 34). El N-óxido, 18, puede convertirse a una variedad de derivados de azaindol sustituidos usando los reactivos bien documentados tales como oxicloruro de fósforo ($POCI_3$) (eq 2, Schnller et al, 30), fluoruro de tetrametilamonio (Me_4NF) (eq.3), reactivos Grignard RMgX (R=alquilo o arilo, X= Cl, Br ó I) (eq 4, Shiotani et al, Ref. 31), cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (eq. 5, Minakata et al, Ref. 32) o Ac_2O (eq. 6, Klemm et al, Ref. 33). Bajo tales condiciones, un cloro (en 19), flúor (en 20), nitrilo (en 22), alquilo (en 21), grupo aromático (en 21), o hidroxilo (en 24), pueden introducirse al anillo de piridinas. La nitración de N-óxidos de azaindol resulta en la introducción de un grupo nitro al anillo azaindol, como se muestra en el esquema de reacción 8 (eq. 7, Antonini et al, Ref. 34). El grupo nitro puede posteriormente exhibirse por

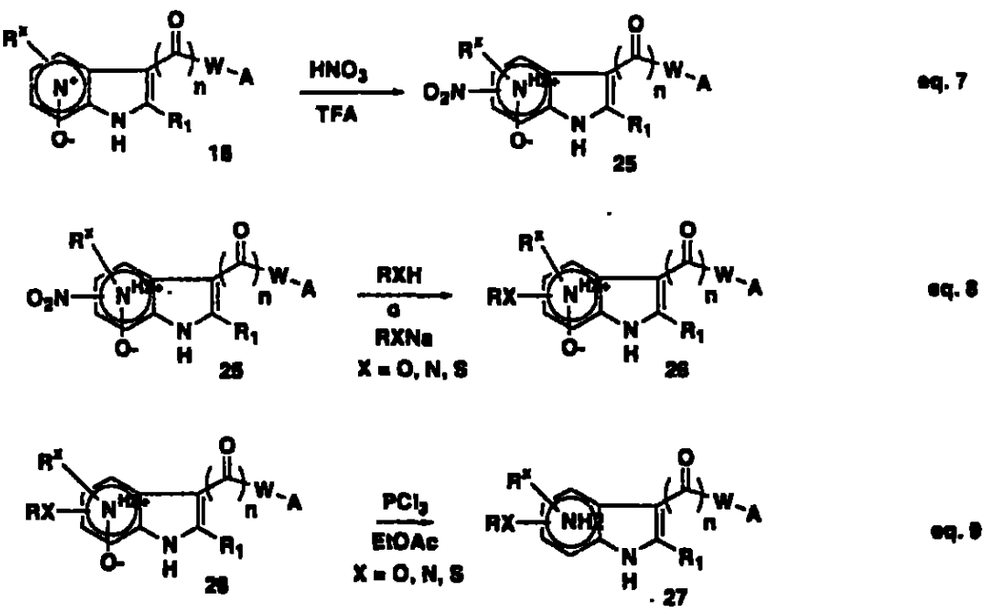
una variedad de agentes nucleofílicos, tales como OR, NR^1R^2 o SR, en una manera química bien establecida (eq. 8, Regnouf De Vains et al, Ref. 35(a), Miura et al, Ref. 35(b), Profft et al, Ref. 35(c)). Los N-óxidos resultantes, 26, se reducen rápidamente al correspondiente azaindol, 27, usando tricloruro de fósforo (PCl_3) (eq. 9, Antonini et al, Ref. 34 y Nesi et al, Ref. 36). Similarmente, el N-óxido, nitro sustituido, 25, puede reducirse al azaindol, 28, usando tricloruro de fósforo (eq. 10). El grupo nitro del compuesto 28 puede reducirse ya sea a hidroxilamina (NHOH), como en 29, (eq. 11. Walser et al, Ref. 37 (a) y Barker et al, Ref. 37(b)) o un grupo amino (NH_2), como en 30, (eq. 12, Nesi et al, Ref. 36 y Ayyangar et al, Ref. 38), seleccionando cuidadosamente diferentes condiciones reductoras.

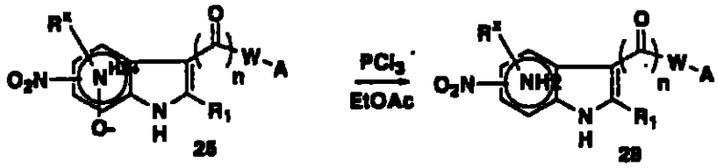
Esquema de reacción 7A



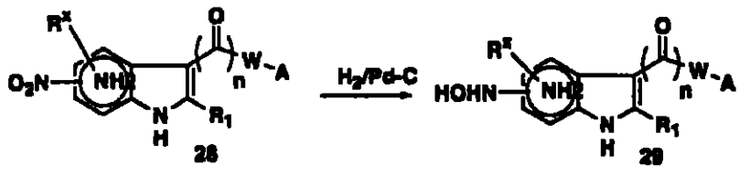


Esquema de reacción 8

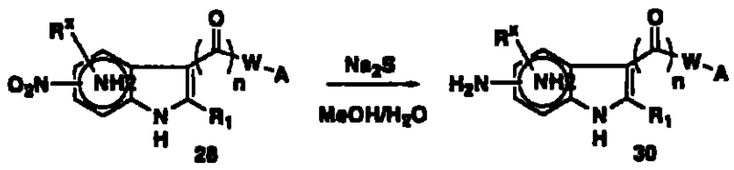




eq. 10



eq. 11



eq. 12

La alquilación del átomo del nitrógeno en la posición 1 de los derivados de azaindol puede realizarse usando NaH como la base, DMF como el solvente y un haluro de alquilo o sulfonato como el agente alquilante, de conformidad con un procedimiento descrito en al literatura (Mahadevan et al, Ref. 39) (esquema de reacción 9).

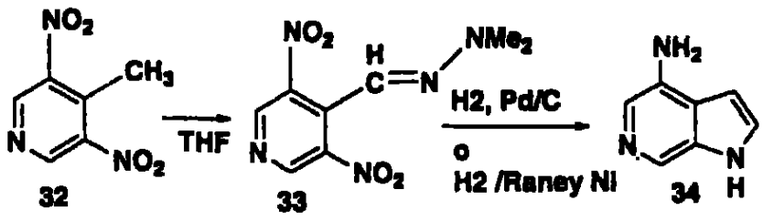
Esquema de reacción 9



En las rutas generales para sustituir el anillo de azaindol descrito antes, cada proceso puede aplicarse

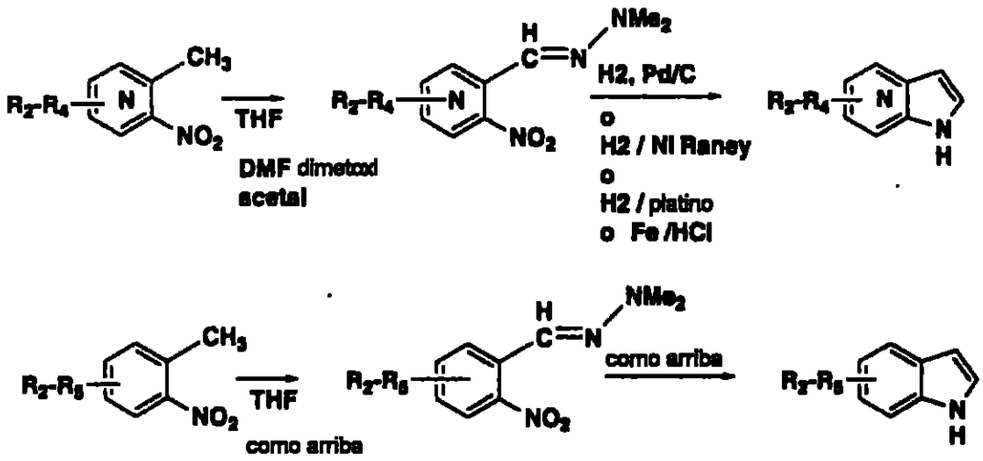
repetidamente y las combinaciones de estos procesos se permite con objeto de proporcionar azaindoles que incorporan múltiples sustituyentes. La aplicación de tales procesos proporciona compuestos adicionales de la fórmula I.

Esquema de reacción 10A



La síntesis de 4-amino azaindoles que son precursores útiles para los azaindoles sustituidos en 4, 5, y/o 7 se muestra en el esquema de reacción 10A anterior. La síntesis de 3, 5-dinitro-4-metilpiridina, 32, se describen en las siguientes dos referencias por Achremowicz et.al.: Achremowicz, Lucjan. Pr. Nauk. Inst. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw. 1982, 23, 3-128; Achremowicz, Lucjan. Synthesis 1975, 10, 653-4. En la primera etapa del esquema de reacción 10 A, la reacción con dimetil formamida dimetilacetal en un solvente inerte o puro bajo condiciones para formar precursores Batcho-Leimgruber proporciona el precursor de ciclización 33, como se muestra. No obstante que la etapa se anticipa al trabajo como se muestra, la piridina puede oxidarse al N-óxido antes de la reacción usando un perácido tal como MCPBA o un oxidante más potente tal como

meta-trifluorometilo o ácidos meta nitro peroxi benzoicos. En la segunda etapa del esquema de reacción 10 A, la reducción de grupo nitro usando por ejemplo, hidrogenación sobre catalizador Pd/C en un solvente tal como MeOH, EtOH, ó EtOAc, proporciona el producto ciclizado, 34. Alternativamente, la reducción puede llevarse a cabo usando dicloruro de estaño y HCl, la hidrogenación sobre níquel Raney u otros catalizadores, o usando otros métodos para la reducción nitro tal como los descritos en otro lado en esta solicitud. Un método general para preparar indoles y azaindoles de la invención utiliza la secuencia de reacción Leim-Gruber Batcho como se muestra en el esquema de reacción siguiente:



El aminoindol, 34, puede ahora convertirse a los compuestos de la fórmula I por medio, por ejemplo, de la diazotizacion del grupo amino, y la conversión de la sal diazonio del fluoruro, cloruro o grupo alcoxi. Ver la

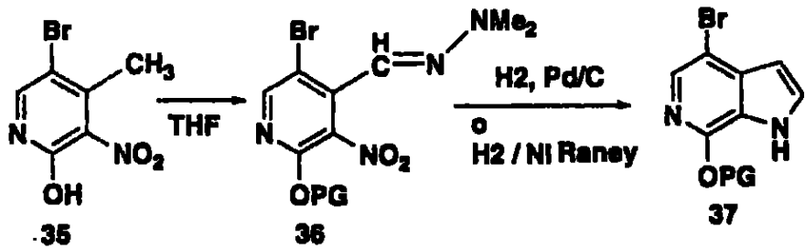
discusión para tales conversiones en las descripciones para los esquemas de reacción 17 y 18. La conversión de la porción amino en la funcionalidad deseada podrá luego seguirse por la instalación de la porción oxoacetopiperazina por metodología estándar descrita arriba. La sustitución 5 ó 7 del azaindol puede ejecutarse a partir de la formación N-óxido en la posición 6 y la posterior conversión al cloro por medio de condiciones tales como $POCl_3$ en cloroformo, anhídrido acético seguido por $POCl_3$ en DMF, o alternativamente TsCl en DMF. Las referencias de la literatura para estas y otras condiciones se proporcionan en alguno de los últimos esquemas de reacción en esta solicitud. La síntesis del 4-bromo-7-hidroxi o el hidroxi-4-azaidol protegido se describe a continuación como esto es un precursor útil para los 6-aza indoles 4 y/o 7 sustituido.

La síntesis del 5-bromo-2-hidroxi-4-metil-3-nitro piridina, 35, puede llevarse a cabo como se describe en las siguientes referencias: Betageri, R.; Beaulieu, P.L:; Linas-Brunet, M; Ferland; J.M.; Cardozo, M.; Moss, N.; Patel, U.; Proudfoot, J.R. Sol. Int. PCT WO 9931066, 1999. El intermediario 36 se prepara a partir de 35 de conformidad con el método como se describe para la etapa 1 del esquema de reacción 10A. El PG es un grupo protector hidroxi opcional tal como trialisililo, metilo, bencilo ó similares. El intermediario 37 se prepara luego a partir de 36 por una

278

reducción selectiva del grupo nitro en presencia de bromuro y la posterior ciclización como se describe en la segunda etapa del esquema de reacción 10A. El $Fe(OH)_2$ en DMF con un bromuro de tetrabutilamonio catalítico también puede utilizarse para la reducción del grupo nitro. El bromuro puede luego convertirse al alcoilo usando las condiciones empleadas en la etapa U del esquema de reacción 4. Los compuestos se convierten luego a los compuestos de la fórmula I como arriba. El grupo protector en la posición C-7 puede removerse con TMSI, la hidrogenación origina el caso de las condiciones de desprotección de paladio estándar alilo con objeto de generar el compuesto hidroxi C-7 libre que puede describirse como su tautómero de piridona. Como se describe previamente, el POBr3 o POCl3 pueden usarse para convertir el intermediario de hidroxi al intermediario cloro o bromo C-7 respectivamente.

Esquema de reacción 11

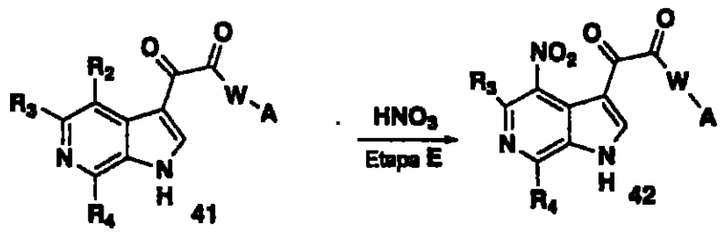


Etapa E. El esquema de reacción 14 describe la nitración de un azaindol, 41, (R_2=H). Las numerosas

279

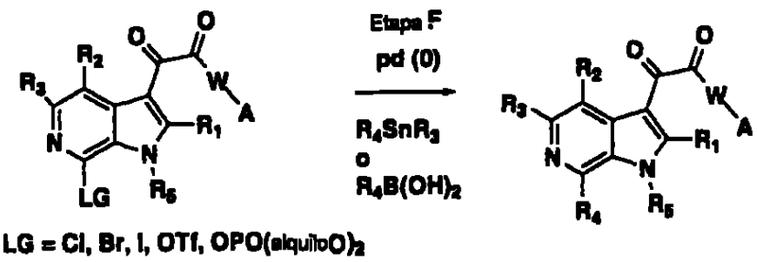
condiciones para nitración del azaindol pueden ser efectivas y se han descrito en la literatura. El N_2O_5 en nitrometano seguido por bisulfito de sodio acuoso de conformidad con el método de Bakke, J. M.; Ranes, E.; Synthesis 1997, 3, 281-283 podrá utilizarse. El ácido nítrico en acético también puede emplearse como se describe en Kimura, H.; Yotsuya, S.; Yuki, S.; Sugi, H.; Shigehara, I.; Haga, T.; Chem. Pharm. Bull. 1995, 43(10), 1696-1700. El ácido sulfúrico seguido por ácido nítrico puede emplearse como en Ruefenacht, K.; Kristinsson, H.; Mattem, G.; Helv Chim Acta 1976, 59, 1593. Coombes, R. G.; Russell, L. W.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1974, 1751 describe el uso de un sistema reactivo basado en Titanio para nitración. Otras condiciones para la nitración del azaindol puede encontrarse en las siguientes referencias: Lever, O.W.J.; Werblood, H. M.; Russell, R. K.; Synth. Comm. 1993, 23(9), 1315-1320; Wozniak, M.; Van Der Plas, H. C.; J. Heterocycl Chem. 1978, 15, 731.

Esquema de reacción 14



280

Esquema de reacción 15



Etapa F

Como se muestra antes en el esquema de reacción 15, Etapa F, los azaindoles substituidos que contienen un cloruro, bromuro, yoduro, triflato, o fosfato, experimentan reacciones de acoplamiento con un boronato (reacciones tipo Suzuki) o estanano (acoplamiento tipo Stille) para proporcionar indoles o azaindoles substituidos. Este tipo de acoplamiento como se menciona previamente también puede usarse para funcionalizar haluros, trilatos o fosfonatos de vinilo para agregar grupos D o A o precursores. Los estananos y boratos se preparan por medio de procedimientos de estándar de la literatura o como se describe en la sección experimental de esta solicitud. Los indoles substituidos, azaindoles, o alquenos pueden experimentar el acoplamiento mediado por metal para proporcionar compuestos de la Fórmula I en donde R_4 es arilo, heteroarilo, o heteroalicíclico por ejemplo. Los intermediarios de indoles o azaindol, (halogenos, triflatos, fosfonatos) pueden experimentar un acoplamiento tipo Stille con heteroaril estananos como se

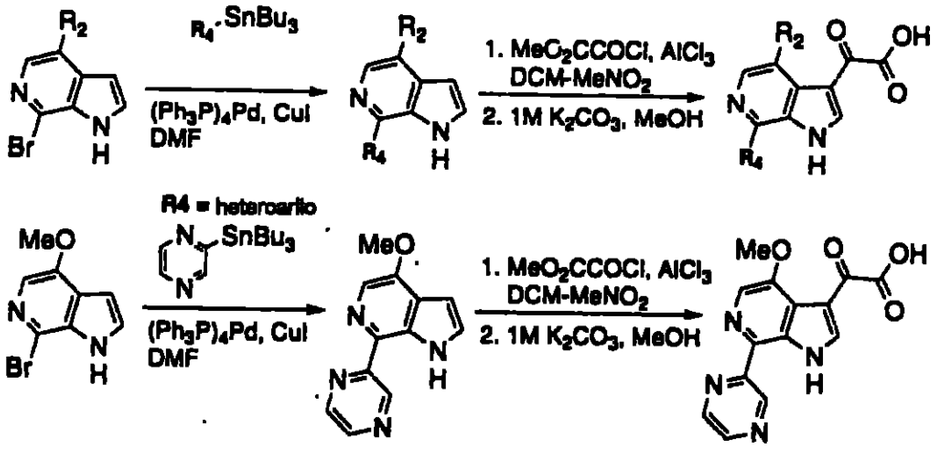
2981

muestra en el esquema de reacción 15, o con los correspondientes reactivos de vinilo, como se describe en los esquemas de reacción previos. Las condiciones para esta reacción son bien conocidas en la técnica y los siguientes son tres referencias de ejemplo, a) Farina, V.; Roth, G.P. Recent advances in the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53. b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W.J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) 1997, 50, 1-652, y c) Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524. Otras referencias para condiciones de acoplamiento general también están en la referencia por Richard C. Larock Comprehensive Organic Transformations 2nd Ed. 1999, John Wiley and Sons New York. Todas estas referencias proporcionan numerosas condiciones a la disposición de aquel experto en la técnica además de los ejemplos específicos proporcionados en el esquema de reacción 15 y en las modalidades específicas. Puede reconocerse que un indol estanano también podrá acoplarse a un haluro o triflato heterocíclico o arilo para construir compuestos de la fórmula I. El acoplamiento Suzuki (Norio Miyaura and Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457.) entre un triflato, bromo o cloro azaindol intermediario y un boronato apropiado, también podrá emplearse y algunos ejemplos específicos están contenidos en esta solicitud. Los acoplamientos catalizados por paladio de estananos y boronatos entre intermediarios de halo, azaindol o indol o

haluros de vinilo o triflatos de vinilo o substrato de vinilo similares, también son posibles y se han utilizado extensivamente por esta invención. Los procedimientos preferidos para acoplamientos de un cloro o bromo azaindol o haluro de vinilo y un estanano emplean dioxano, estequiométrico o un exceso del reactivo de estaño (hasta 5 equivalentes), 0.1 hasta 1 equivalente de tetraquis trifenil fosfina paladio (0) en dioxano calentado por 5 hasta 15 horas a 110 hasta 120°. Otros solventes tales como DMF, THF, tolueno, o benceno podrán emplearse. Otro procedimiento útil para acoplar un halo indol o azaindol con un tributil heteroarilo apropiado u otro estanano, emplea usualmente un exceso ligero (1.1 eqs) pero hasta varios equivalentes del estanano, 0.1 eqs CuI, 0.1 equivalentes de tetraquis trifenil fosfina paladio (0), todos los cuales se disuelven usualmente en DMF seco (aproximadamente 5 mmol de haluro por 25 mL de DMF, pero esta concentración puede reducirse por las reacciones lentas o incrementarse si la solubilidad es una urgencia). La reacción se calienta usualmente a una temperatura elevada de alrededor de 90°C y la reacción se corre usualmente en un recipiente de reacción sellado o tubo sellado. Cuando la reacción se completa, usualmente se permite que se enfríe, se filtra a través de cartuchos SCX de ácido metansulfónico con MeOH para remover el óxido de trifenil fosfina, y luego se purifica por métodos de

cristalización o cromatográficos estándar. Los Ejemplos de la utilidad de estas condiciones se muestran en el esquema de reacción Z a continuación.

ESQUEMA DE REACCIÓN Z



Alternativamente, el acoplamiento tipo Stille entre un estanano (~1.1 eqs) y un haluro de vinilo, heteroarilo, o arilo puede proceder mejor usando (0.05 hasta 0.1 eq) bvPd2(dba)3 como catalizador y tri-2-furilfosfina (~0.25 eq) como el ligando agregado. La reacción se calienta usualmente en THF o dioxano a una temperatura entre 70 y 90°C. Los procedimientos preferidos para el acoplamiento Suzuki de un cloro azaindol y un boronato emplean 1:1 DMF agua como solvente, 2 equivalentes de carbonato de potasio como la base estequiométrica, o un exceso de reactivo de boro (hasta 5 equivalentes), 0.1 hasta 1 equivalente de tetraquis trifenil fosfina paladio (0) calentado por 5 hasta 15 horas a 110

hasta 120°. Se emplea ocasionalmente menos agua. Otra condición útil para el acoplamiento de un heteroarilo o ácido aril borónico a una cantidad estequiomética de haluro de vinilo o triflato utiliza DME como solvente (~.33mmol de haluro por 3mL DME), ~4eq de carbonato de sodio 2M, y 0.05 eq Pd2dba3 calentado en un tubo sellado o un recipiente sellado a 90°C durante ~16h. Los tiempos de reacción varían con el sustrato. Otro método útil para el acoplamiento involucra el uso de acoplar un bromuro o cloruro de arilo, heteroarilo, o vinil zinc acoplado con un haluro de vinilo, arilo, o heteroarilo usando tetraquis trifenil fosfina paladio (0) calentado en THF. Los procedimientos de ejemplos detallados para preparar los reactivos de zinc a partir de haluros por medio de intercambios de bromuro de litio y luego la transmetilación y condiciones de reacción están contenidas en la sección experimental. Si las condiciones estándar fallan, pueden emplearse nuevas condiciones de catalizador especializadas. La discusión en detalles, condiciones, y alternativas para llevar a cabo los acoplamientos mediados por metal descritos arriba, también pueden encontrarse en el libro "Organometallics in Organic Synthesis; A Manual; 2002, 2nd Ed. M. Schlosser editor, John Wiley and Sons, West Sussex, England, ISBN 0 471 984167.

Algunas referencias (y las referencias en la presente) describen catalizadores que son útiles para el

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

Alternativamente, el boronato o estanano puede formarse en el azaindol por medio de métodos conocidos en la técnica y el acoplamiento realizarse de alguna manera inversa con arilo o heteroarilo basado en halógenos o triflatos.

Los agentes de boronato o estanano conocidos pueden adquirirse de fuentes comerciales o prepararse siguiendo los documentos descritos. Los ejemplos adicionales para la preparación de reactivos de estaño o reactivos de boronato están contenidos en la sección experimental, y referencias, 93-95 y 106.

Podrán prepararse estananos novedosos a partir de una de las siguientes rutas.

Esquema de reacción de estaño-01

$$\text{Anillo aromático—H} \xrightarrow[\text{Solvente}]{\text{Base}} \xrightarrow{R_3SnCl} \text{anillo aromático-}SnBu_3$$

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

Solvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

Esquema de reacción de estaño-02

$$\text{Anillo aromático—Br, I} \xrightarrow[\text{Solvente}]{\text{Base}} \xrightarrow{R_3SnCl} \text{anillo aromático-}SnBu_3$$

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

Solvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

Esquema de reacción de estaño-03

$$\text{Anillo aromático—F, Cl, Br, I} \xrightarrow[\text{Solvente}]{R_3SnCl} \text{anillo aromático-}SnBu_3$$

Solvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

Esquema de reacción de estaño-04

$R_3Sn\text{-}SnR_3$

Anillo aromático—Cl, Br, I, OTf → anillo aromático-$SnBu_3$

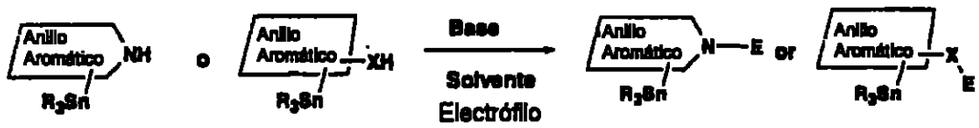
Solvente

Pd(0)

Solvente = Dioxano, Tolueno.

R = Me, Bu

Esquema de reacción de estaño-05



E = Electrófilo = R'-haluro, R'COCl, R'OCOCl, R'R"NCOCl, RSO_2Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR"

Solvente = CH_2Cl_2, THF, Eter, DMF

R = Me, Bu

Base = NaH, BuLi, LDA, K_2CO_3, Et_3N, DBU, DMAP, NaHMDS

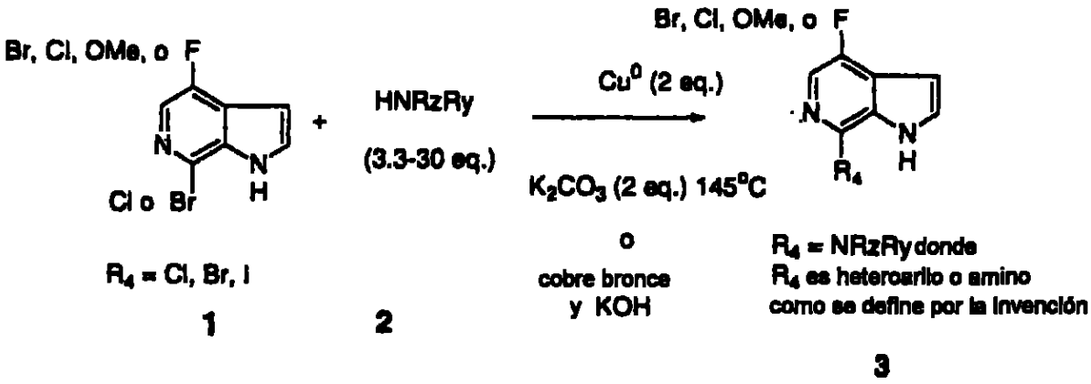
Los reactivos de boronato se preparan como se describe en la referencia 71. La reacción de reactivos de litio o Grignard con trialquil boronatos genera boronatos. Alternativamente, los acoplamientos catalizados por paladio

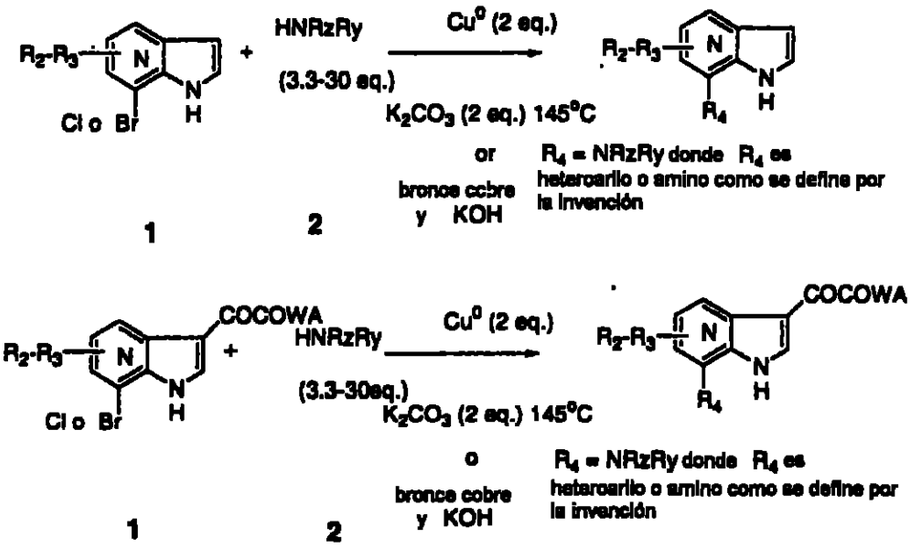
de alcoxi diboro o reactivos de alquil diboro con haluros de arilo o heteroarilo puede proporcionar reactivos de boro para usarse en los acoplamientos tipo Suzuki. Algunas condiciones de ejemplo para acoplamiento de un haluro con (MeO)BB(OMe)2 utiliza PdCl2 (dppf), KOAc, DMSO, a 80°C hasta que la reacción se completa cuando se sigue por CCD o análisis CLAR.

Los Ejemplos relacionados se proporcionan en la siguiente sección experimental.

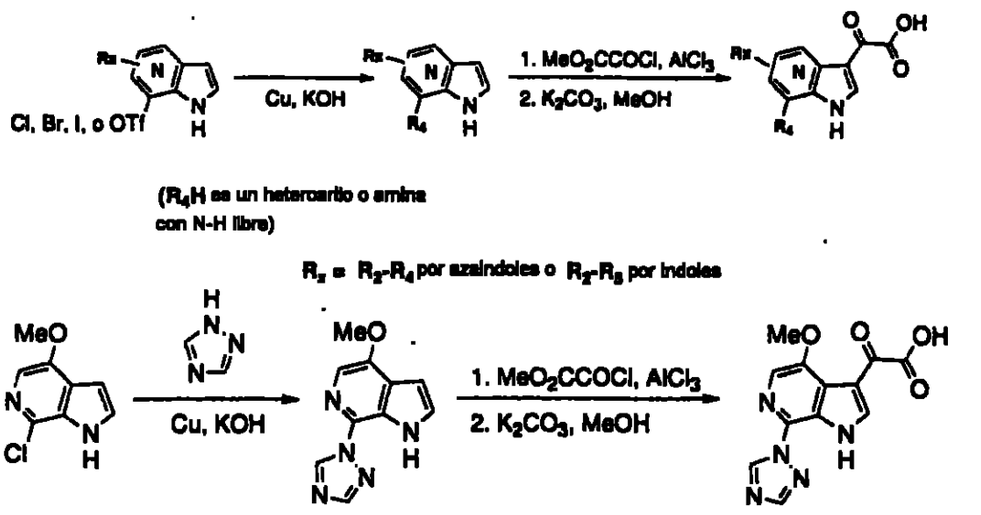
Los métodos para adición directa de reactivos organometálicos de arilo o heteroarilo para alfa cloro nitrógeno contiene heterociclos o los N-óxidos de nitrógeno que contienen heterociclos, son conocidos y se aplican a los azaindoles. Algunos Ejemplos son Shiotani et. Al. J. Heterocyclic Chem. 1997, 34(3), 901-907; Fourmigue et.al. J.Org. Chem. 1991, 56(16), 4858-4864.

ESQUEMA DE REACCIÓN 12





ESQUEMA DE REACCIÓN 13



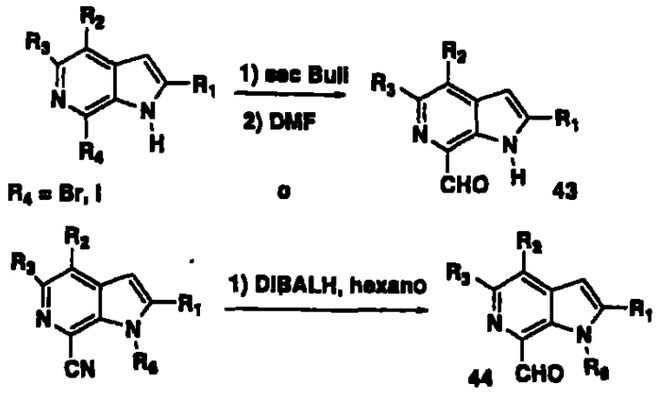
Como se muestra en los esquemas de reacción 12 y 13, una mezcla de halo-intermediario, halo-indol o halo-azaindol, 1-2 equivalentes de polvo de cobre, con 1 equivalente preferido por las series 4-F,6-azaindol y 2.

equivalentes por la serie 4-metoxi, 6-azaindol; 1-2 equivalentes de carbonato de potasio, con 1 equivalente preferido para las series 4-F, 6-azaindol y 2 equivalentes por la serie 4-metoxi, 6-azaindol; y 2-30 equivalentes del correspondiente reactivo heterocíclico, con 10 equivalentes preferidos; se calentó a 135-160°C durante 4 hasta 9 horas, con 5 horas a 160°C, preferido por la serie 4-F, 6-azaindol y 7 horas a 135°C preferido por la serie 4-metoxi, 6-azaindol. La mezcla de reacción se enfrío hasta temperatura ambiente y se filtró a través de papel filtro. El filtrado se diluyó con metanol y se purificó ya sea por CLAR preparativa o gel de sílice. En muchos casos, no es necesaria la cromatografía, el producto puede obtenerse por cristalización con metanol.

Alternativamente, la instalación de aminas o heteroarilos enlazados a N puede llevarse a cabo calentando a 1 hasta 40 equivalentes de la amina apropiada y un equivalente del cloruro de azaindol apropiado, bromuro o yoduro con bronce cobre (desde 0.1 hasta 10 equivalentes (preferiblemente alrededor de 2 equivalentes) y desde 1 hasta 10 equivalentes de hidróxido de potasio finamente pulverizado (preferiblemente alrededor de 2 equivalentes). Las temperaturas de 120° hasta 200° pueden emplearse con 140-160° generalmente preferido. Para materiales de partida volátiles, puede emplearse un reactor sellado. La reacción se usa más comúnmente cuando el halógeno se desplaza en la posición 7

del 6-aza o 4-azaindol, pero el método puede trabajarse en la serie 5-aza o cuando el halógeno está en una posición diferente (posición posible 4-7). Como se muestra arriba, la reacción puede emplearse en azaindoles insubstituidos en la posición 3 o intermediarios que contienen el dicarbonilo o el dicarbonil piperin alqueno intacto.

Esquema de reacción 16



La preparación de un intermediario de aldehído importante, 43, usando un procedimiento del método adaptado de Gilmore et. Al. Synlett 1992, 79-80, se muestra en el esquema de reacción 16 anterior. El sustituyente de aldehído se muestra sólo en la posición R_4 por el motivo de claridad, y no deberá considerarse como una limitación de la metodología. El intermediario de bromuro o yoduro se convierte en un intermediario de aldehído, 43, por intercambio de metal-halógeno y una reacción posterior con dimetil formamida en un solvente aprótico apropiado. Las bases típicas incluyen, pero

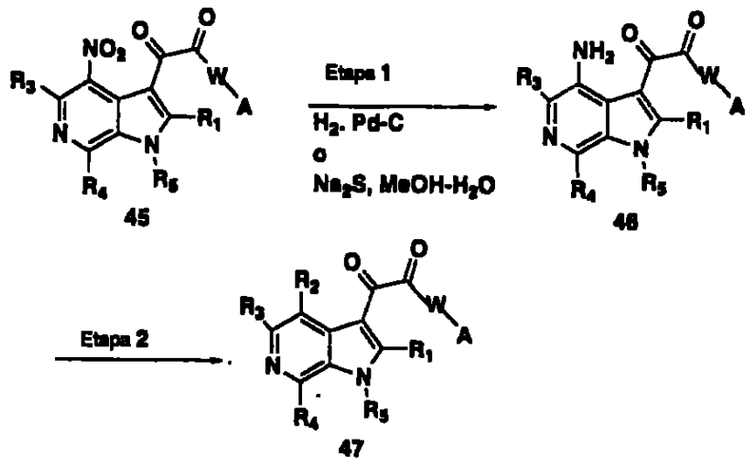
no se limitan a, bases de alquil litio tal como n-butil litio, sec-butil litio o tert--butil litio, o un metal tal como metal litio. Un solvente aprótico preferido es THF. Típicamente, la transmetilación se inicia a -78°C. La reacción puede permitirse que se entibie para permitir que la transmetilación se complete dependiendo de la reactividad del intermediario de bromuro. La reacción se vuelve a enfriar hasta -78°C y se permite que reaccione con metil formamida, (permitiendo que la reacción se entibie puede requerirse para permitir que la reacción se complete) para proporcionar un aldehído que se elabora para los compuestos de la fórmula I. Otros métodos para la introducción de un grupo aldehído para formar un grupo de la fórmula 43 incluye reacciones de carbonilación catalizadas en metal de transición de bromo, trifluoro metano sulfonilo o estanil azaindoles apropiados. Alternativamente, los aldehídos pueden introducirse haciendo reaccionar aniones de indolilo o reactivos Grignard de indolilo con formaldehído y luego oxidarse con MnO_2 o TPAP/NMO u otros oxidantes apropiados para proporcionar el intermediario 43.

La metodología descrita en T. Fukuda et.al. Tetrahedron 1999, 55, 9151 y M. Iwao et. Al. Heterocycles 1992, 34(5), 1031 proporciona métodos para preparar indoles con sustituyentes en la posición 7. La referencia de Fukuda proporciona métodos para la funcionalización de la posición

C-7 de indoles ya sea protegiendo el indol nitrógeno con un grupo 2,2-dietil propanoilo y luego desprotonar la posición 7 con sec/Buli en TMEDA para dar un anión. Este anión puede apagarse con DMF, formaldehído o dióxido de carbono para dar el aldehído, alcohol bencílico, o ácido carboxílico respectivamente, y el grupo protector removerse con t butoxí acuoso. Las transformaciones similares pueden realizarse al convertir indoles a indolina, litiación en la C-7 y luego la reoxidación por el indol tal como se describe en la referencia de Iwao anterior. El nivel de oxidación de cualesquiera de estos productos puede ajustarse por métodos bien conocidos en la técnica como la interconversión de alcohol, aldehído, y grupos ácidos como se ha estudiado bien. También se entenderá que un grupo ciano puede fácilmente convertirse a un aldehído. Un agente reductor tal como DIBALH en hexano tal como el usado en Weyerstahl, P.; Schlicht, V.; Liebigs Ann/Recl. 1997, 1, 175-177 o alternativamente catecolalano en THF tal como el usado en Cha, J. S.; Chang, S. W.; Kwon, O. O.; Kim, J. M.; Synlett. 1996, 2, 165-166, fácilmente realizará esta conversión para proporcionar intermediarios tales como 44 (Esquema de reacción 16). Los métodos para sintetizar los nitrilos se muestran después en esta solicitud. También se entenderá que el alcohol protegido, aldehído o grupo ácido puede presentarse en el azaindol de partida y portarse a través de las etapas

sintéticas para un compuesto de la Fórmula I en una forma protegida hasta que pueda convertirse en el sustituyente deseado en R_1 hasta R_4. Por ejemplo, un alcohol bencílico puede protegerse con un éster bencílico o éter silílico u otro grupo protector de alcohol; un aldehído puede portarse como un acetal, y un ácido puede protegerse como un éster u orto éster hasta la desprotección deseada, y puede llevarse a cabo por métodos de la literatura.

Esquema de reacción 17



Etapa G La etapa 1 del esquema de reacción 17 muestra la reducción de un grupo nitro en el 45 para el grupo amino de 46. No obstante que se muestra en la posición 4 de la azaindol, la química es aplicable a otros isómeros nitros. El procedimiento descrito en Ciurla, H.; Puszko, A.; Khim Geterotsikl Soedin 1996, 10, 1366-1371 utiliza hidrazina de níquel Raney para la reducción del grupo nitro en la amina.

Robinson, R. P.; Donahue O, K. M.; Son, P. S.; Wagy, S. D.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(2), 287-293 describe el uso de hidrogenación de Níquel Raney para la reducción del grupo nitro para la amina. Condiciones similares se describen por Nicolai, E.; Claude, S.; Teulon, J. M.; J. Heterocycl. Chem. 1994, 31(1), 73-75 para la misma transformación. Las siguientes dos referencias describen algunos de los reactivos basados en azufre o cloruro de trimetil sililo que pueden usarse para la reducción de un grupo nitro a una amina. Hwu, J.R.; Wong, F.F.; Shiao, M.J.; J. Org. Chem. 1992, 57(19), 5254-5255; Shiao, M.J.; Lai, L.L.; Ku, W.S.; Lin, P.Y.; Hwu, J.R.; J. Org. Chem. 1993, 58(17), 4742-4744.

La Etapa 2 del esquema de reacción 17 describe métodos generales para la conversión de grupos amino en azaindoles o indoles en otra funcionalidad. El esquema de reacción 18 también describe transformaciones de un amino azaindol en varios intermediarios compuestos de la Fórmula I.

El grupo amino de cualquier posición del azaindol, tal como 46 (Esquema de reacción 17), puede convertirse a un grupo hidroxi usando nitrato de sodio, ácido súlfurico, y agua por medio del método de Klemm, L. H.; Zell, R.; J. Heterocycl. Chem. 1968, 5, 773. Bradsher, C. K.; Brown, F. C.; Porter, H. K.; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 2357 describe cual grupo hidroxi puede alquilarse bajo condiciones estándar o Mitsonobu para formar éteres. El grupo amino puede

convertirse directamente en el grupo metoxi por diazotización (nitrato de sodio y ácido) y atrapar con metanol.

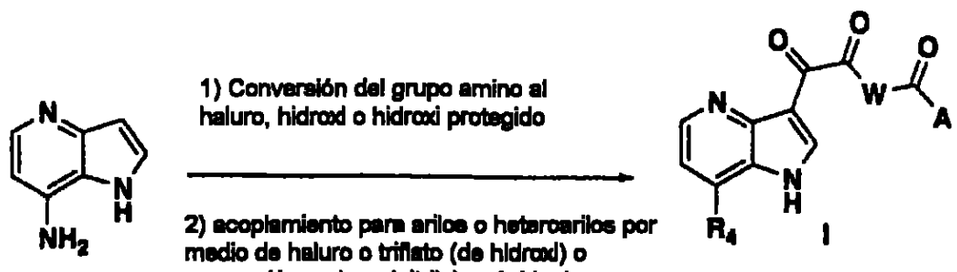
El grupo amino de un azaindol, tal como 46, puede convertirse al flúor por medio del método de Sanchez usando HPF_6, $NaNO_2$, y agua por el método descrito en Sanchez, J. P.; Gogliotti, R. D.; J. Heterocycl. Chem. 1993, 30(4), 855-859. Otros métodos útiles para la conversión del grupo amino al flúor se describen en Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1993, 34(18), 2937-2940 and Sanchez, J. P.; Rogowski, J.W.; J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 215.

El grupo amino de la azaindol, 46, también puede convertirse al cloruro por medio de diazotización y desplazamiento del cloruro como se describe en Ciurla, H.; Puszko, A.; Khim Geterotsiki Soedin 1996, 10, 1366-1371 o los métodos en Raveglia, L.F.; Giardina, G.A..; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 557-559 o como en Matsumoto, J. I.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Mishimura, Y.; Egawa, H.; Mishimura, H.; J. Med. Chem. 1984, 27(3), 292; o como en Lee, T.C.; Salemnick, G.; J. Org.. Chem. 1975, 24, 3608.

El grupo amino del azaindol, 46 también puede convertirse a un bromuro por medio de diazotización y desplazamiento por bromuro como se describe en Raveglia, L.F.; Giardina, G.A..; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.;

J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 557-559; Talik, T.; Talik, Z.; Ban-Oganowska, H.; Synthesis 1974, 293; y Abramovitch, R.A.; Saha, M.; Can. J. Chem. 1966, 44, 1765:

Esquema de reacción 18

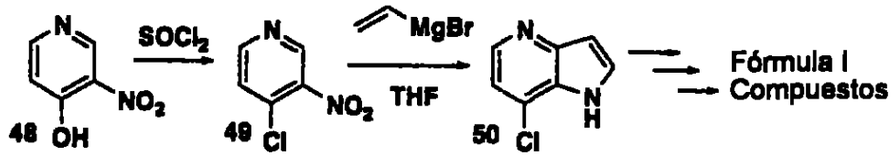


La preparación del 4-amino 4-azaindol y 7-metil-4-azaindol se describe por Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(2), 359-67. El grupo amino del 4-amino 4-azaindol puede convertirse a halógenos, hidroxi, hidroxi protegido, triflato, como se describe arriba en los esquemas de reacción 17-18 por los compuestos 4-amino o por otros métodos conocidos en la técnica. La protección del nitrógeno indol del 7-metil-4-azaindol por medio de acetilación u otra estrategia seguido por la oxidación del

grupo 7-metilo con permanganato de potasio o ácido crómico, proporciona el 7-ácido /4-N-óxido. La reducción del N-óxido, como se describe abajo, proporciona un intermediario del cual para instalar varios sustituyentes en la posición R_4. Alternativamente, el 4-azaindol precursor que se prepara como se describe en Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(2), 359-67, podrá derivarse en nitrógeno para proporcionar el 1-(2,2-dietilbutanoil)azaindol que podrá entonces litarse usando TMEDA /sec BuLi como se describe en T. Fukuda et. Al. Tetrahedron 1999, 55, 9151-9162; seguido por la conversión de la especie litio en el ácido 7 carboxílico o halógeno 7 como se describe. La hidrólisis de la N-amida usando tert butóxido acuoso en THF regenera el indol NH libre que puede ahora convertirse a los compuestos de la Fórmula I. La química usada para funcionalizar la posición 7 también puede aplicarse a la serie 5 y 6 indol.

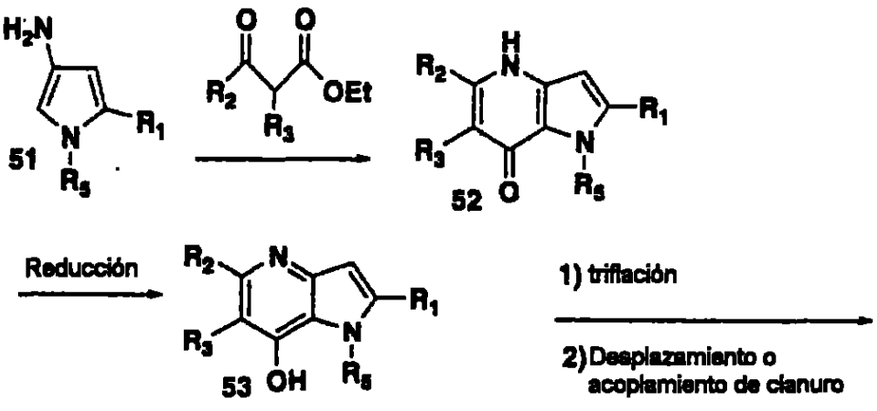
El esquema de reacción 19 muestra la preparación de un 7-cloro-4-azaindol, 50, que puede convertirse a los compuestos de la Fórmula I por la química previamente descrita, especialmente el estaño catalizado en paladio y boro con base en la metodología de acoplamiento descrita antes. El cloro nitro indol, 49, está comercialmente disponible o puede prepararse a partir de 48 de conformidad con el método de Delarge, J.; Lapiere, C. L. Pharm. Acta Helv. 1975, 50(6), 188-91.

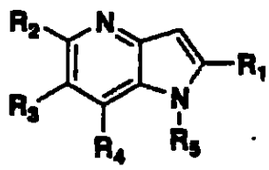
Esquema de reacción 19



El esquema de reacción 20, muestra, a continuación, otra ruta sintética para substituir 4-aza indoles. El 3-aminopirrol, 51, se hace reaccionar para proporcionar la pirrolopiridinona, 52, que luego se reduce para dar el hidroxi azaindol, 53. Las pirrolo[2,3-b]piridinas descritas, se preparan de conformidad con el método de Britten, A.Z.; Griffiths, G.W.G. Chem. Ind. (London) 1973, 6, 278. El hidroxi azaindol, 53, puede luego convertirse al triflato que luego reacciona además para proporcionar los compuestos de la Fórmula I.

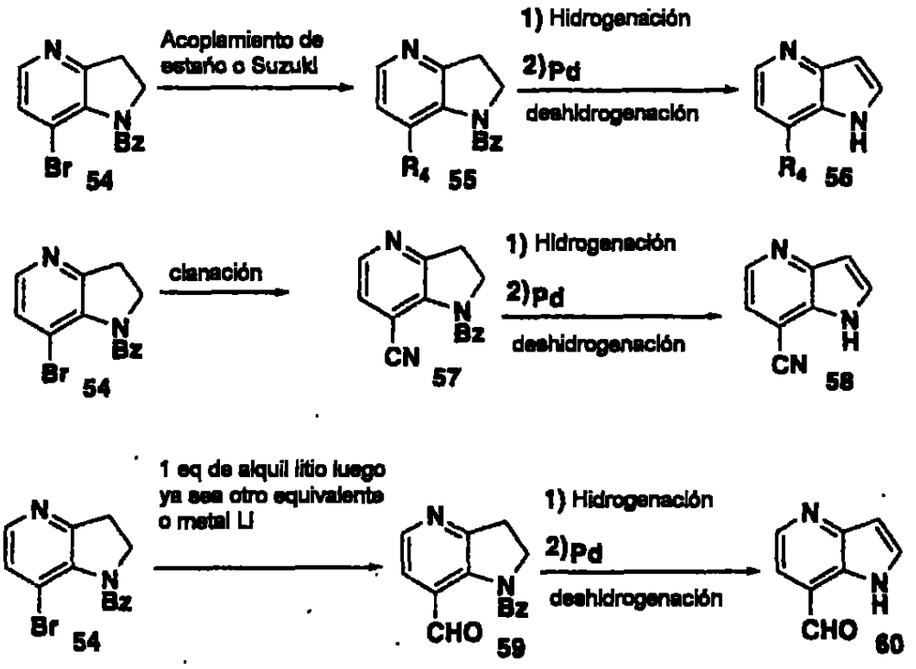
Esquema de reacción 20





Las siguientes referencias describen las síntesis del 7 halo o ácido 7 carboxílico, o derivados de 7-amido de 5-azaindol que pueden usarse para construir los compuestos de la Fórmula I. Bychikhina, N.N.; Azimov, V.A.; Yakhontov, L.N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1983, 1, 58-62; Bychikhina, N.N.; Azimov, V.A.; Yakhontov, L.N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1982, 3, 356-60; Azimov, V.A.; Bychikhina, N.N.; Yakhontov, L.N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1981, 12, 1648-53; Spivey, A.C.; Fekner, T.; Spey, S.E.; Adams, H. J. Org. Chem. 1999, 64(26), 9430-9443; Spivey, A.C.; Fekner, T.; Adams, H. Tetrahedron Lett. 1998, 39(48), 8919-8922. Los métodos descritos en Spivey et al. (dos referencias precedentes) para la preparación de 1-metil-7-bromo-4-azaindol, pueden usarse para preparar la 1-bencil-7-bromo-4-azaindol, 54, mostrada a continuación en el esquema de reacción 21. Esto puede utilizarse en acoplamientos Stille o Suzuki para proporcionar el 55, que se desprotege y se deshidrogena para proporcionar el 56. Otros intermediarios de azaindol útiles, tales como derivados de ciano, 57 y 58, los derivados de aldehído, 59 y 60, pueden elaborarse además para los compuestos de Fórmula I.

Esquema de reacción 21

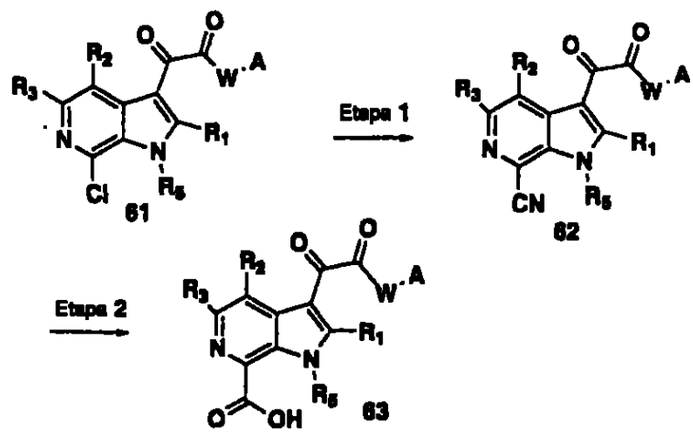


Alternativamente, los derivados 7 funcionalizados de 5 azaindol pueden obtenerse por la funcionalización usando las metodologías de T. Fukuda et. al. Tetrahedron 1999, 55, 9151 y M. Iwao et. Al. Heterocycles 1992, 34(5), 1031 descritas arriba para los azaindoles 4 ó 6. Las posiciones 4 ó 6 de los 5 azaindoles pueden funcionalizarse usando el azaindol N-óxido.

La conversión de indoles a indolinas es bien conocida en la técnica y puede llevarse a cabo como se muestra por los métodos descritos en Somei. M.; Saida, Y.; Funamoto, T.; Ohta, T. Chem. Pharm. Bull. 1987, 35(8), 3146-54; M. Iwao et. Al. Heterocycles 1992, 34(5), 1031; y Akagi,

M.; Ozaki, K. Heterocycles 1987, 26(1), 61-4.

Esquema de reacción 22



La preparación del oxo acetil azaindol u oxo piperidinas con ácidos carboxílicos, puede llevarse a cabo a partir del nitrilo, aldehído, o precursores de anión por medio de hidrólisis, oxidación, o atrapado con CO_2 respectivamente. Como se muestra en el esquema de reacción 22, la etapa 1, o el esquema de reacción de abajo etapa 12, un método para formar el intermediario de nitrilo, 62, es al desplazar el cianuro de un haluro en el anillo azaindol. El reactivo de cianuro usado puede ser cianuro de sodio, o más preferiblemente cianuro de cobre zinc. Las reacciones pueden llevarse a cabo en numerosos solventes que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se usa DMF en el caso de cianuro de cobre. Los procedimientos adicionales útiles para llevar a cabo la etapa 1 del esquema de reacción 24 son Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y.; J. Heterocycl. Chem. 1995, 32(5), 1517-1519 que describe métodos

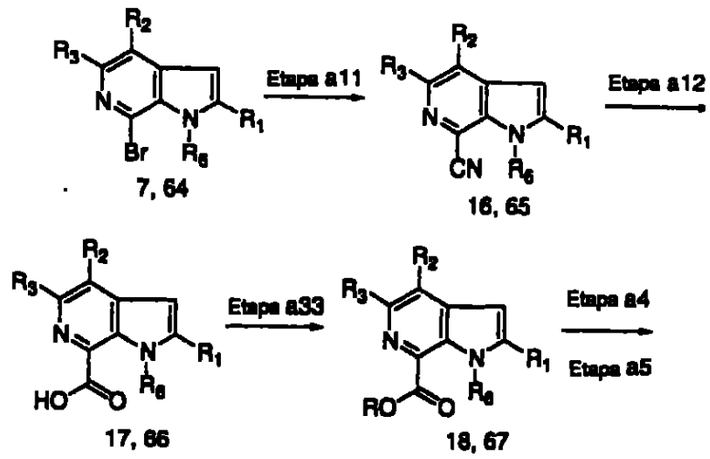
para el cianuro de cobre; Yutilov, Y.M.; Svertilova, I.A.; Khim Geterotsikl Soedin 1994, 8, 1071-1075 que utiliza cianuro de potasio; y Prager, R.H.; Tsopelas, C.; Heisler, T.; Aust. J. Chem. 1991, 44 (2), 277-285 que utiliza cianuro de cobre en presencia de $MeOS(O)_2F$. El cloruro o más preferiblemente un bromuro en el azaindol puede desplazarse por cianuro de sodio en dioxano por medio del método descrito en Synlett. 1998, 3, 243-244. Alternativamente, el dibromuro de Níquel, zinc, y trifenil fosfina pueden usarse para activar los cloruros aromáticos y heteroarilo para desplazarse por medio de cianuro de potasio en THF u otro solvente apropiado por los métodos descritos en la solicitud de patente Europea., 831083,1998.

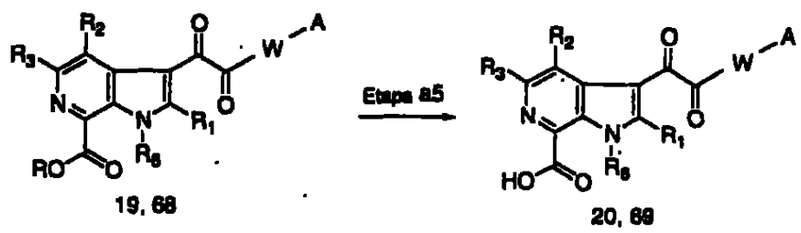
La conversión del intermediario ciano, 62, al intermediario ácido carboxílico, 63, se describe en la etapa 2, esquema de reacción 22 o en la etapa a12, esquema de reacción 23. Muchos métodos para la conversión de nitrilos a ácidos son bien conocidos en la técnica y pueden emplearse. Las condiciones apropiadas para la etapa 2 del esquema de reacción 22 o la conversión del intermediario 65 intermediario 66 a continuación, emplean hidróxido de potasio, agua, y un alcohol acuoso tal como etanol. Típicamente, la reacción debería calentarse a temperaturas de reflujo desde uno hasta 100 horas. Otros procedimientos para la hidrólisis incluyen aquellos descritos en:

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

El intermediario ácido, 66 (Esquema de reacción 23), puede entonces esterificarse usando condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción del ácido con diazometano en un solvente inerte tal como éter, dioxano o THF, podrá dar el éster metílico. Intermediario 67 puede convertirse luego al intermediario 68 de conformidad con el procedimiento descrito en el esquema de reacción 2. El intermediario 68 puede luego hidrolizarse para proporcionar el intermediario 69.

Esquema de reacción 23

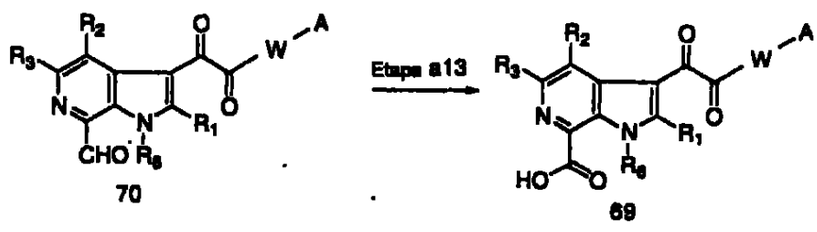




19, 68 20, 69

Como se muestra en el esquema de reacción 24, etapa a 13 se llevó a cabo otra preparación de los ácidos indoloxoacetilalquenilpiperidina 7-carboxílicos, 69, por la oxidación del correspondiente 7-carboxaldehído, 70. Varios oxidantes son apropiados para la conversión del aldehído al ácido y muchos de estos se describen en textos de química orgánica estándar tales como: Larock, Richard C., Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations 2nd ed. New York: Wiley-VCH, 1999. Un método preferido es el uso de nitrato de plata u óxido de plata en un solvente tal como metanol acuoso o anhidro a una temperatura de ~25°C o tan alta como reflujo. La reacción típicamente se lleva a cabo durante una hasta 48 horas y se observa típicamente por CCD o CL/EM hasta que se presenta la conversión completa del producto a material de partida. Alternativamente, podrá utilizase $KmnO_4$ o CrO_3/H_2SO_4.

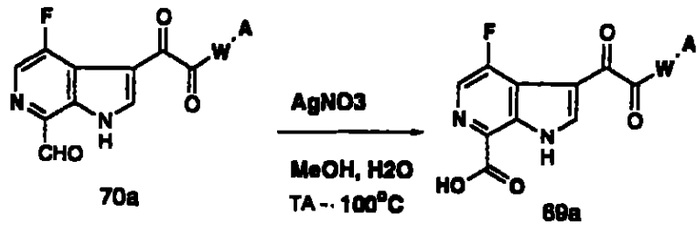
Esquema de reacción 24



70 69

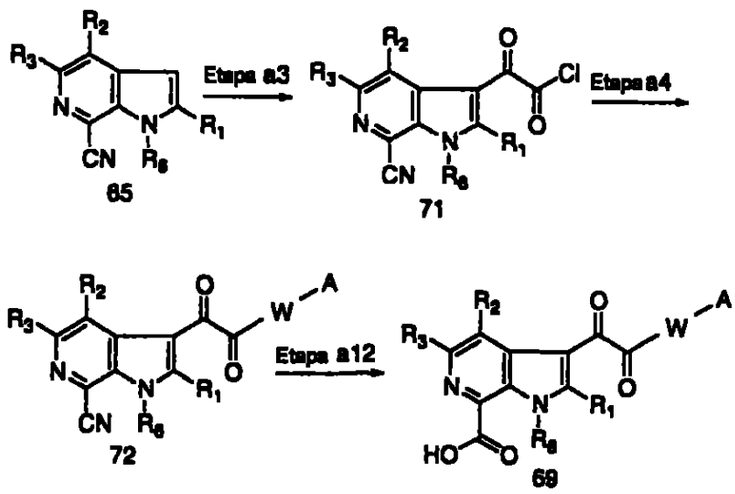
El esquema de reacción 25 da un ejemplo específico de la oxidación del intermediario de aldehído, 70a, para proporcionar el intermediario de ácido carboxílico, 69a.

Esquema de reacción 25

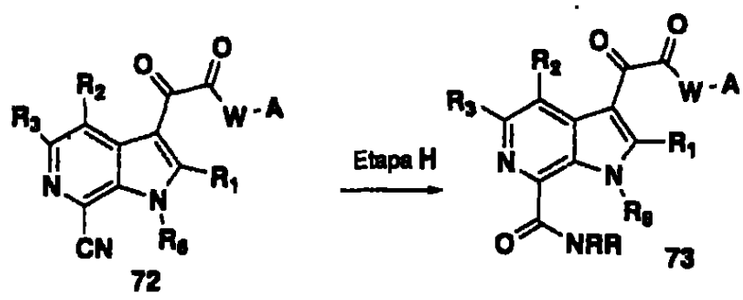


Alternativamente, el intermediario 69 puede prepararse por el método de síntesis de nitrilo que se lleva a cabo en un orden alternativo como se muestra en el esquema de reacción 26. La etapa de hidrólisis de nitrilo puede retirarse, y el nitrilo llevarse a la síntesis para proporcionar un nitrilo que puede hidrolizarse para proporcionar el ácido libre, 69, como arriba.

Esquema de reacción 26



Esquema de reacción 27



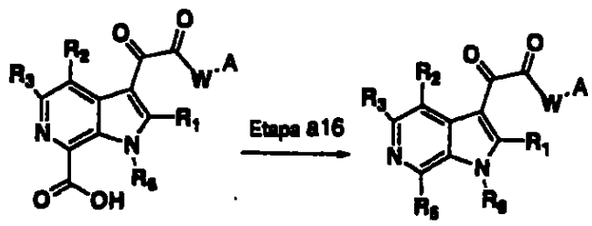
Etapa H La conversión directa de los nitrilos, tal como 72, a amidas, tal como 73, que se muestra en el esquema de reacción 27, Etapa H, puede llevarse a cabo usando las condiciones como se describe en Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(4), 1051-1056 (que describe el uso de ácido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

Etapa I Por NH2

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

Etapa J

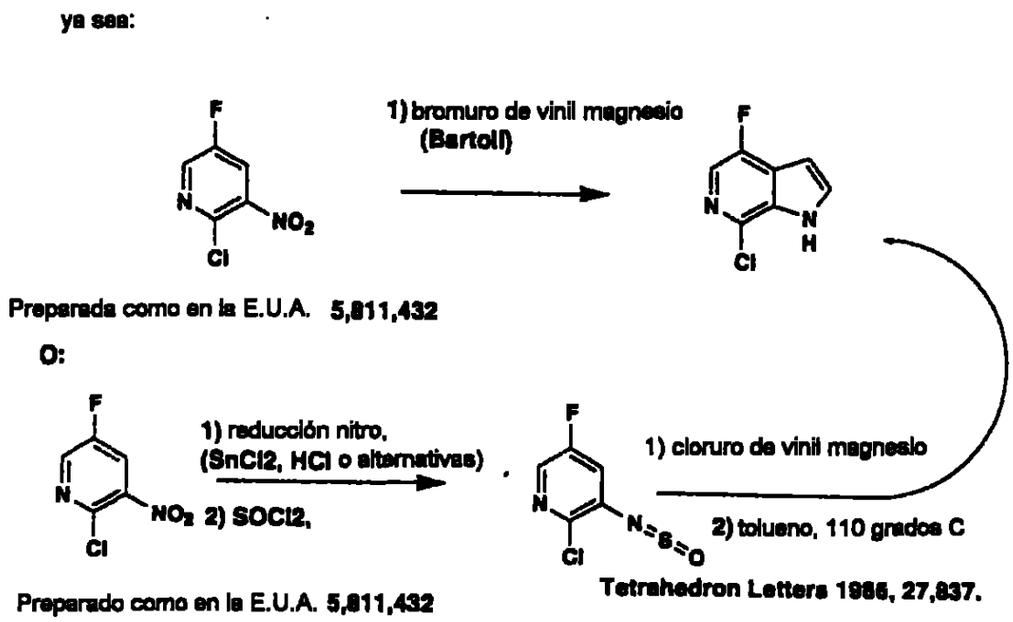
Esquema de reacción 28

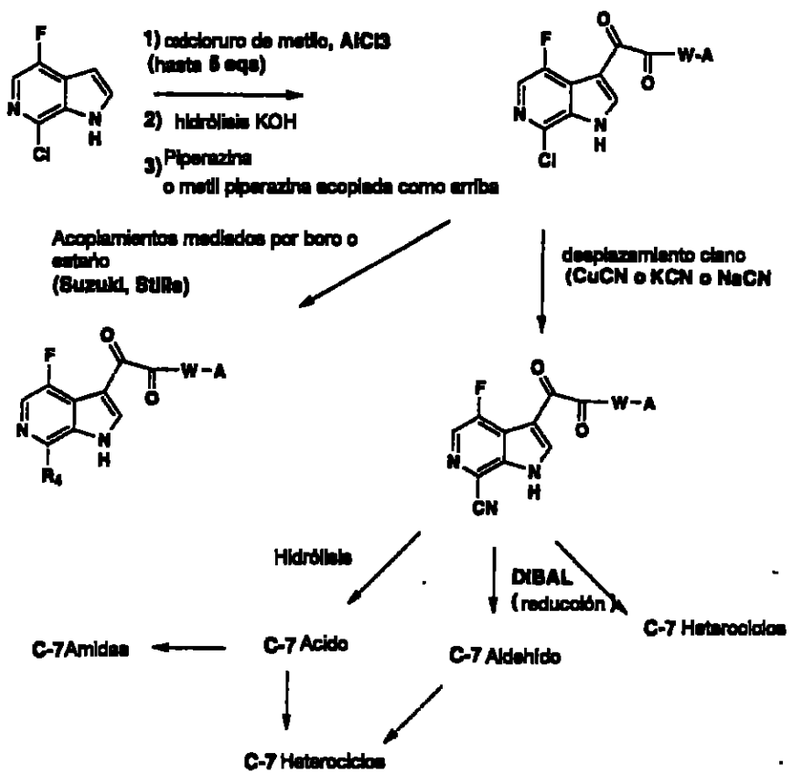


69 I

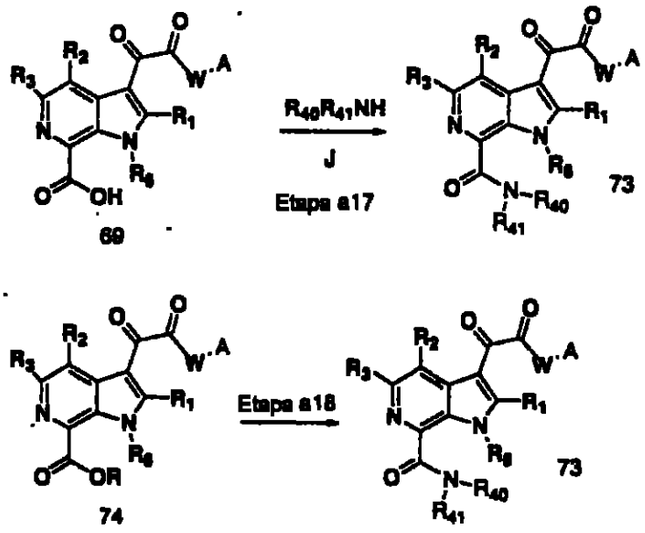
El siguiente esquema de reacción (28A) muestra un ejemplo para la preparación de 4-fluoro-7 substituido azaindoles a partir de materiales de partida conocidos. Las referencias para la síntesis de indol Bartoli se mencionan anteriormente. Las condiciones para la transformación a los nitrilos, ácidos,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

Esquema de reacción 28A





Esquema de reacción 29



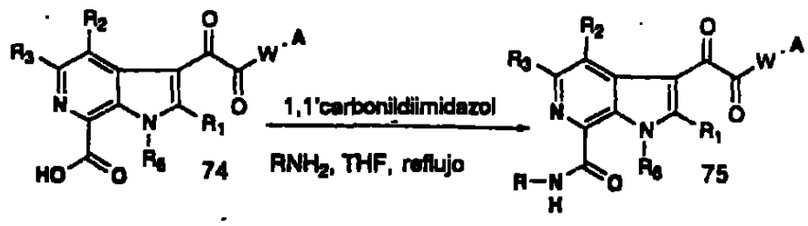
Las Etapas a16, a17, y a18 abarcan reacciones y

condiciones para la 1°, 2° y 3° formación de ligado de amida como se muestra en los esquemas de reacción 28 y 29 que proporcionan compuestos tal como aquellos de la Fórmula 73.

Las condiciones de reacción para la formación de enlaces amida abarcan cualesquiera de los reactivos que generan un intermediario reactivo para la activación de ácido carboxílico para la formación de amida, por ejemplo (pero no limitado a), haluro de acilo, de carbodiimida, sal de acil iminio, anhídridos simétricos, anhídridos mezclados (incluyendo anhídridos mezclados fosfónicos/fosfínicos), ésteres activados (incluyendo éster silílico, éster metílico y tioéster), carbonato de acilo, acil azida, sulfonato de acilo y sal de aciloxi N-fosfonio. La reacción de los ácidos carboxílicos indol con aminas para formar amidas, puede mediarse por condiciones de formación de amida estándar descritas en la técnica. Algunos ejemplos para la formación de enlace de amida se enlistan en las referencias 41-53 pero esta lista no es limitante. Algunos reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico a amina que son aplicables son EDC, Diisopropilcarbodiimida u otras carbodiimidas, PyBop (benzotriazoliloxitris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato (HBTU). Un método particularmente útil para el ácido azaindol 7-carboxílico a reacciones de amida, es el uso de carbonil imidazol como el

reactivo de acoplamiento como se describe en la referencia 53. La temperatura de esta reacción puede ser tan baja como en la citada referencia, desde 80°C (o posiblemente menor) hasta 150°C o mayor. Una aplicación más específica se describe en el esquema de reacción 30.

Esquema de reacción 30



Los siguientes cuatro métodos generales proporcionan una descripción más detallada para la preparación de indolcarboamidas y estos métodos se emplean para la síntesis de los compuestos de la Fórmula I.

Método 1:

A una mezcla de un intermediario ácido, tal como 75, (1 equiv), una amina apropiada (4 equiv.) y DMAP .1 tp 1 eq CH_2Cl_2 disuelto (1 mL) se agregó EDC (1eq). La mezcla resultante deberá agitarse a temperatura ambiente durante ~12 horas, y luego se evaporó in vacuo. El residuo se disolvió en MeOH, y se sometió a purificación CLAR preparativa de fase inversa.

312

Método 2:

A una mezcla de una amina apropiada (4 equiv.) y HOBT (16 mg, 0.12 mmol) en THF (0.5 mL) deberá agregarse un intermediario ácido, tal como 74, y NMM ~1eq, seguido por EDC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los volátiles se evaporaron in vacuo; y el residuo se disolvió en MeOH y se sometió a purificación CLAR preparativa de fase inversa.

Método 3:

A una mezcla de un intermediario ácido, tal como 74, amina (4 equiv.) y DEPBT (preparado de conformidad con Li, H.; Jiang, X. Ye, Y.; Fan, C.; Todd, R.; Goodman, M. Organic Letters 1999, 1, 91; en DMF, se le agregó TEA. La mezcla resultante deberá agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas; y luego diluirse con MeOH y purificarse por CLAR preparativa de fase inversa.

Método 4:

Una mezcla de un intermediario ácido, tal como 74, y de 1,1-carbonildiimidazol en THF anhidro se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Después de 2.5 horas, la amina se le agregó y continuó el calentamiento. Después de un período adicional de 3~20 horas a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por

313

cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto de la Fórmula I.

Además, el ácido carboxílico puede convertirse a un cloruro ácido usando reactivos tales como cloruro de tionilo (puro o en un solvente inerte) o cloruro de oxalilo en un solvente tal como benceno, tolueno, THF, o CH_2Cl_2. Las amidas pueden, alternativamente, formarse por la reacción de un cloruro ácido con un exceso de amoniaco, amina primaria o secundaria en una solvente inserte tal como benceno, tolueno, THF, o CH_2Cl_2 o con cantidades estequiométricas de aminas en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o una base tal como piridina o 2,6-lutidina. Alternativamente, el cloruro ácido puede hacerse reaccionar con una amina bajo condiciones básicas (usualmente hidróxido de sodio o potasio) en mezclas de solventes que contienen agua y posiblemente un co-solvente miscible tal como dioxano o THF. El esquema de reacción 25B describe una preparación típica de un cloruro ácido y la derivación a una amida de la Fórmula I. Adicionalmente, el ácido carboxílico puede convertirse a un éster preferiblemente un éster metílico o etílico, y luego hacerse reaccionar con una amina. El éster puede formarse por la reacción con diazometano o alternativamente trimetilsilil diazometano usando condiciones estándar que son bien conocidas en la técnica. Las referencias y procedimientos para usar estos u otras reacciones que forman éster pueden

encontrarse en la referencia 52 ó 54.

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

Es bien conocido en la técnica que los heterociclos pueden prepararse a partir de un aldehído, ácido carboxílico, éster del ácido carboxílico, amida del ácido carboxílico, haluro del ácido carboxílico, o porción ciano o enlazado a otro carbono substituido por un bromuro u otro grupo de partida tal como triflato, mesilato, cloruro, yoduro, o fosfonato. Los métodos para preparar tales intermediarios a partir de intermediarios tipificados por el intermediario de ácido carboxílico, 69, intermediario de bromo, 76, o intermediario de aldehído, 70 descrito arriba, se conocen por un practicante químico típico. Los métodos o tipos de heterociclos que pueden construirse, se describen en la

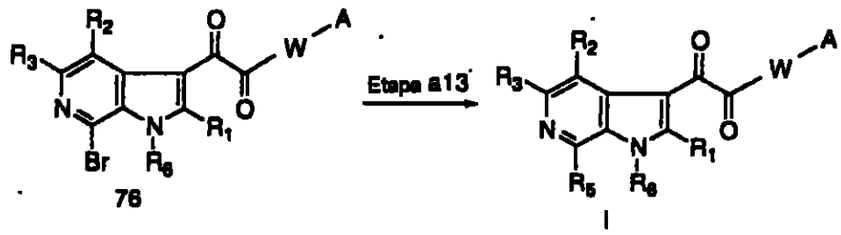
literatura química. Algunas referencias representativas para encontrar tales heterociclos y su construcción, se incluyen en la referencia 55 hasta 67, pero no deberá construirse como limitante. Sin embargo, el examen de estas referencias muestra que muchos métodos versátiles están disponibles para sintetizar diversamente heterociclos substituido y es aparente para alguien experto en la técnica que esto puede aplicarse para preparar compuestos de la Fórmula I. Los químicos bien instruidos en la técnica, pueden fácilmente ahora, rápidamente, y rutinariamente encontrar numerosas reacciones para preparar heterociclos, amidas, oximas u otros sustituyentes de los materiales de partida antes mencionados buscando reacciones o preparaciones usando una base de datos electrónica convencional tal como Scifinder (American Chemical Society), Crossfire (Beilstein), Theilheimer, o Reaccs (MDS). Las condiciones de reacción identificadas por tal búsqueda, pueden emplearse luego usando los substratos descritos en esta solicitud para producir todos los compuestos divisados y cubiertos por esta invención. En el caso de amidas, las aminas comercialmente disponibles pueden usarse en la síntesis. Alternativamente, los programas de búsqueda antes mencionados pueden usarse para localizar preparaciones de la literatura de aminas conocidas o procedimientos para sintetizar nuevas aminas. Estos procedimientos se llevan a cabo luego por alguien con

316

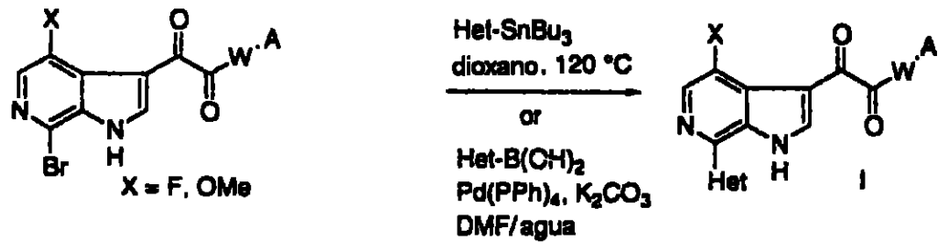
experiencia típica en la técnica para proporcionar los compuestos de la fórmula I para usarse como agentes antivirales.

Como se muestra abajo en el esquema de reacción 32, etapa a13, los azaindoles substituidos apropiados, tal como el intermediario de bromoazaindol, 76, pueden experimentar acoplamientos mediados por metal con grupos arilo, heterociclos, o vinil estananos para proporcionar los compuestos de la Fórmula I en donde R_5 es arilo, heteroarilo, o heteroalicíclico, por ejemplo. Los intermediarios de bromoazaindol, 76 (o triflatos o yoduros de azaindol) pueden experimentar acoplamiento tipo Stille con heteroarilestananos como se muestra en el esquema de reacción 32, etapa a13. Las condiciones de esta reacción son bien conocidas en la técnica y las referencias 68-70 así como la referencia 52 proporcionan numerosas condiciones en la adición a los ejemplos específicos proporcionados en el esquema de reacción 14 y en las modalidades específicas puede reconocerse que un indol estanano podrá también acoplarse a una haluro o triflato heterocíclico o arilo para construir compuestos de la Fórmula I. El acoplamiento Suzuki (referencia 71) entre el intermediario de bromo, 76, y un boronato apropiado, también podrá emplearse, y algunos ejemplos específicos están contenidos en esta solicitud.

Esquema de reacción 32

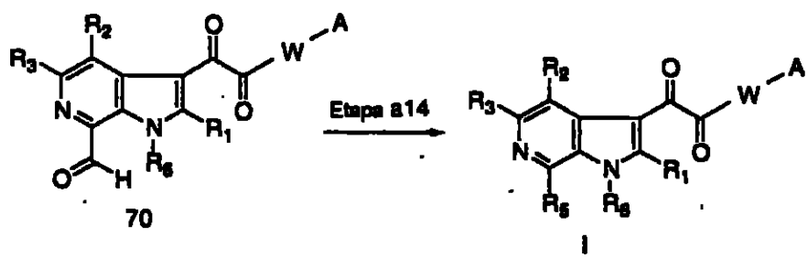


Esquema de reacción 33

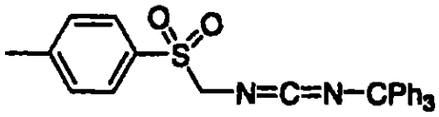


Como se muestra en el esquema de reacción 34, etapa a 14, los intermediarios de aldehído, 70, pueden usarse para generar numerosos compuestos de la Fórmula I. El grupo aldehído puede ser un precursor para cualesquiera de los sustituyentes R_1 hasta R_5 pero la transformación por R_5 se describe arriba para simplicidad. El intermediario de aldehído 70, puede hacerse reaccionar para incorporarse en un anillo como

Esquema de reacción 34



se describe en las reivindicaciones, o puede convertirse en un grupo acíclico. El aldehído, 70, puede hacerse reaccionar con un reactivo de base Tosmic para generar oxazoles (referencias 42 y 43, por ejemplo). El aldehído, 70, puede hacerse reaccionar con un reactivo Tosmic y luego una amina para dar imidazoles como en la referencia 72 o el intermediario de aldehído, 70, puede hacerse reaccionar con hidroxilamina para dar una oxima que es el compuesto de la Fórmula I como se describe abajo. La oxidación de la oxima con NBS, hipoclorito t-butílico, o los otros reactivos conocidos, podrá proporcionar el N-óxido que se hace reaccionar con alquinos o ésteres de vinil alcóxido 3 para dar isoxazoles de substitución variada. La reacción del intermediario de aldehído 70, con el reactivo conocido, 77 (referencia 70) mostrada abajo bajo condiciones básicas, podrá proporcionar los 4-aminotritil oxazoles.



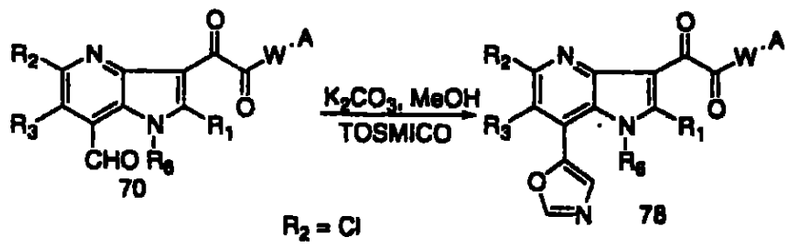
77

La remoción del grupo tritilo proporcionaría 4-amino oxazoles que podrán substituirse por la acilación, alquilación reductiva o reacciones de alquilación o reacciones de formación de heterociclo. El tritilo podrá reemplazarse con un grupo protector alternativo tal como monometoxi tritilo, CBZ, bencilo, o el grupo sililo apropiado

si se desea. La referencia 73 demuestra la preparación de oxazoles que contiene una porción trifluorometilo y las condiciones descritas en la presente demuestran la síntesis de oxazoles con grupos metilo fluorados adjuntos a este.

El aldehído podrá también hacerse reaccionar con un metal o Grignard (alquilo, arilo, o heteroarilo) para generar alcoholes secundarios. Estos podrían ser efectivos o podrán oxidarse a la cetona con TPAP o MnO_2 o PCC, por ejemplo, para proporcionar cetonas de la Fórmula I, que podrán utilizarse para tratamiento o hacer reaccionar con reactivos de metal para dar alcoholes terciarios, o alternativamente convertirse a oximas por la reacción con clorohidratos de hidroxilamina en solventes etanólicos. Alternativamente, el aldehído podrá convertirse a las bencil aminas por medio de aminación reductiva. Un ejemplo de la formación de oxazol por medio de reactivo Hidróxido, se muestra a continuación en el esquema de reacción 35. La misma reacción trabajaría con aldehídos en otras posiciones y también en la serie azaindol 5 y 6.

Esquema de reacción 35

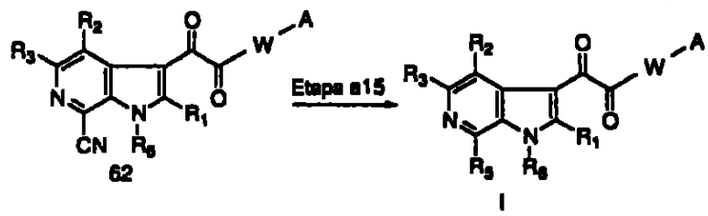


$R_2 = Cl$

320

El esquema de reacción 36 muestra en la etapa a15, un intermediario ciano, tal como 62, que podrá convertirse directamente a los compuestos de la Fórmula I por medio de la formación de heterociclo o la reacción con reactivos organometálicos.

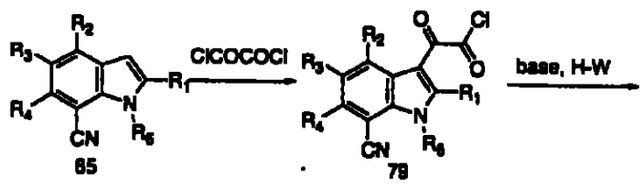
Esquema de reacción 36



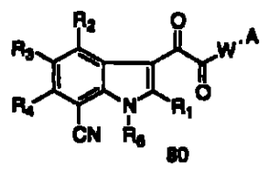
62 I

El esquema de reacción 37 muestra un método para la acilación de un intermediario de cianoindol de la Fórmula 65 con cloruro de oxalilo, que podría dar el cloruro ácido, 79, que podrá luego acoplarse con la amina apropiada en presencia de una base para proporcionar 80.

Esquema de reacción 37



85 79

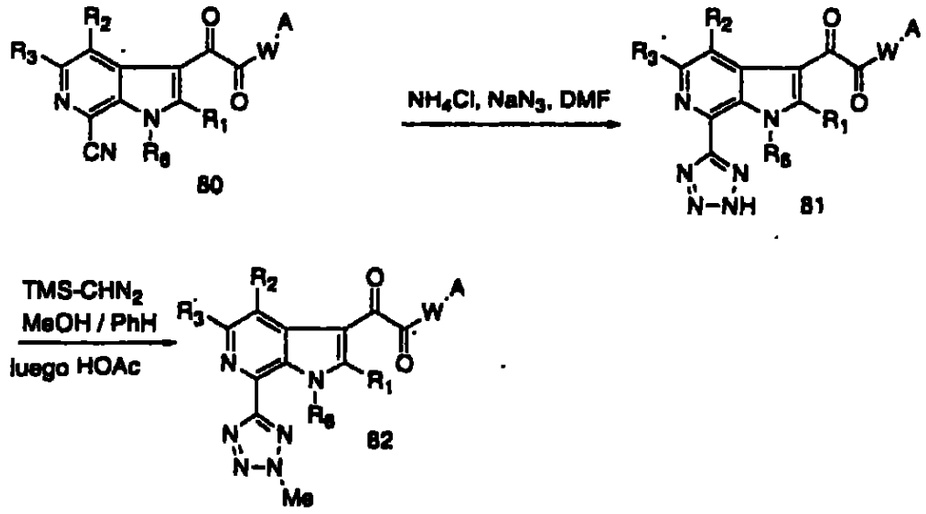


80

El intermediario de nitrilo, 80, podrá convertirse al tetrazol de la Fórmula 81, que podrá luego alquilarse con

trimetilsilildiazometano para dar el compuesto de la Fórmula 82 (Esquema de reacción 38).

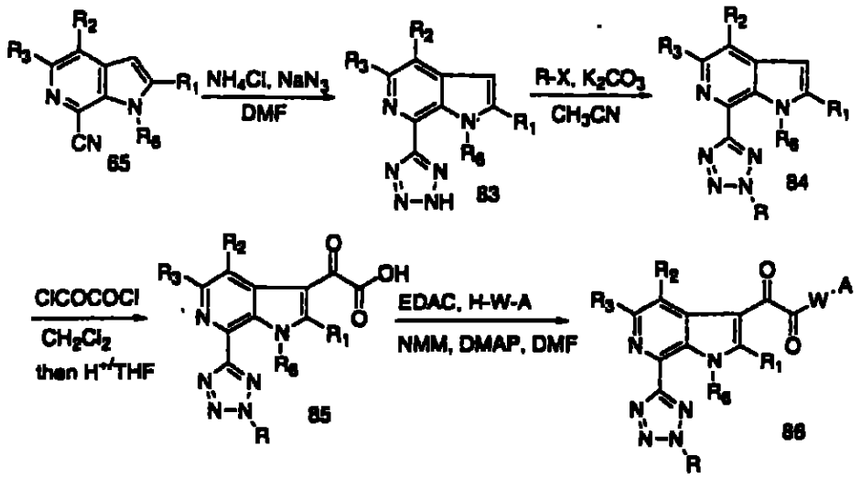
Esquema de reacción 38



La alquilación del tetrazol con haluros de alquilo podría llevarse a cabo antes de la acilación del azaindol como se muestra en el esquema de reacción 39. El intermediario 65 podrá convertirse a tetrazol, 83, que podrá alquilarse para proporcionar el 84. El intermediario 84 podrá luego acilarse e hidrolizarse para proporcionar el 85, que podrá someterse a las condiciones de formación de amida para proporcionar el 86. El grupo adjunto al tetrazol puede ser completamente diverso y todavía exhibe una potencia impresionante.

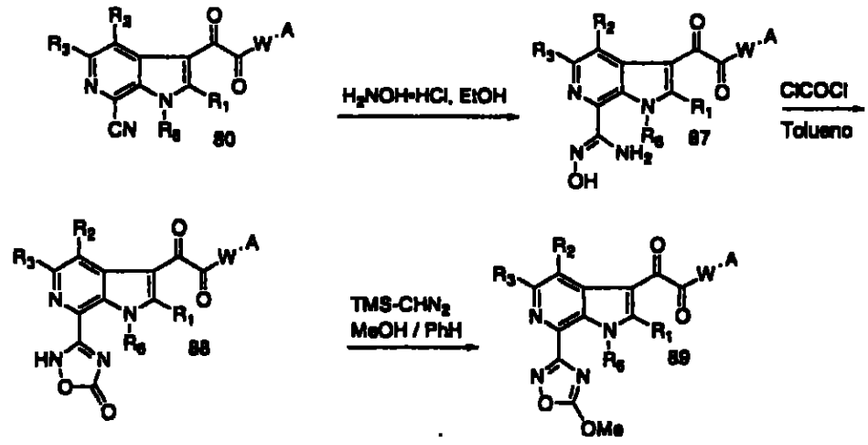
322

Esquema de reacción 39



El esquema de reacción 40 muestra que un oxadiazol, tal como 88, puede prepararse por la adición de hidroxilamina al nitrilo, 80, seguido por el cerrado del anillo del intermediario 87 con fosgeno. La alquilación del oxadiazol, 88, con trimetilsilildiazometano, podría dar el compuesto de la Fórmula 89.

Esquema de reacción 40



Un 7-cianoindol, tal como 80, podrá convertirse

eficientemente el éster de imidato bajo condiciones Pinner convencionales usando 1,4-dioxano como el solvente. El éster imidato puede hacerse reaccionar con nucleófilos de nitrógeno, oxígeno y azufre para proporcionar los indoles C7-substituidos, por ejemplo: imidazolinas, bencimidazoles, azabencimidazoles, oxazolinas, oxadiazoles, tiazolinas, triazoles, pirimidinas y amidinas etc. Por ejemplo, el imidato puede hacerse reaccionar con acetil hidrazida con calentamiento en un solvente no participante tal como dioxano, THF, o benceno, por ejemplo. (base acuosa o base acuosa en un solvente alcohólico, puede ser necesario que se agregue para efectuar la ciclización deshidratante final en algunos casos). para formar una metil triazina. Pueden usarse otras hidrazinas. Las triazinas también pueden instalarse por medio de acoplamiento de estanil triazinas con 4,5,6, o 7-bromo o cloro azaindoles. Los ejemplos dan un ejemplo de la formación de estos heterociclos.

Referencias:

(1) Das, B. P.; Boykin, D. W. J. Med. Chem. 1977, 20, 531.

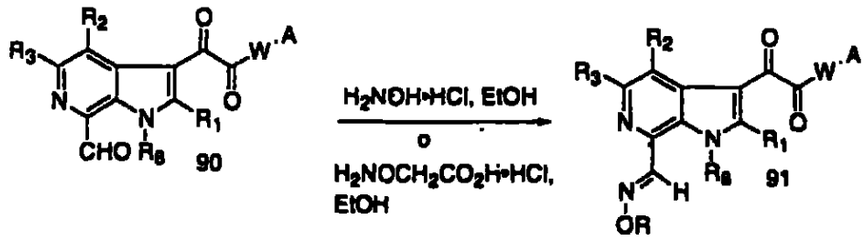
(2) Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D.W.J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 1393.

(3) Francesconi, I.; Wilson, W.D.; Tanious, F.A.; Hall, J.E.; Bender, B.C.; Tidwell, R.R.; McCurdy, D.; Boykin, D.W.J. Med. Chem. 1999, 42, 2260.

324

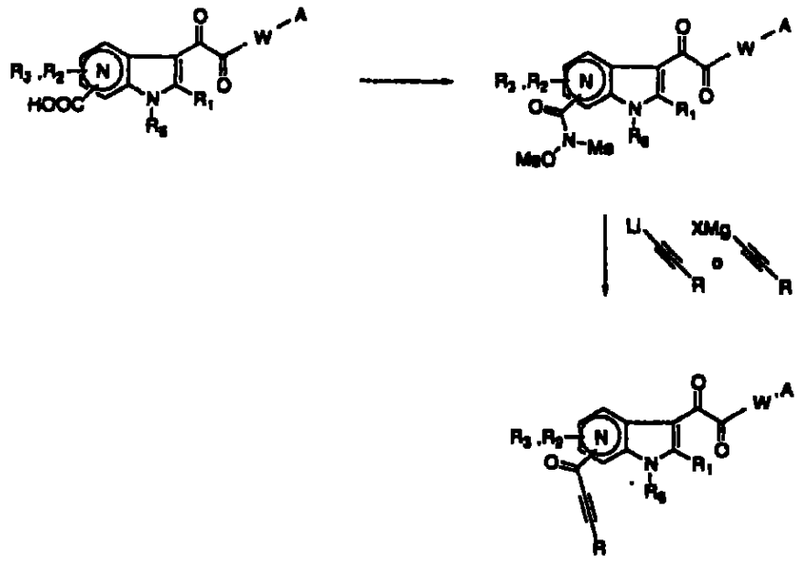
El esquema de reacción 41 muestra que la adición de hidroxilamina o ácido hidroxilamina acético al intermediario de aldehído 90 puede dar oximas de la Fórmula 91.

Esquema de reacción 41



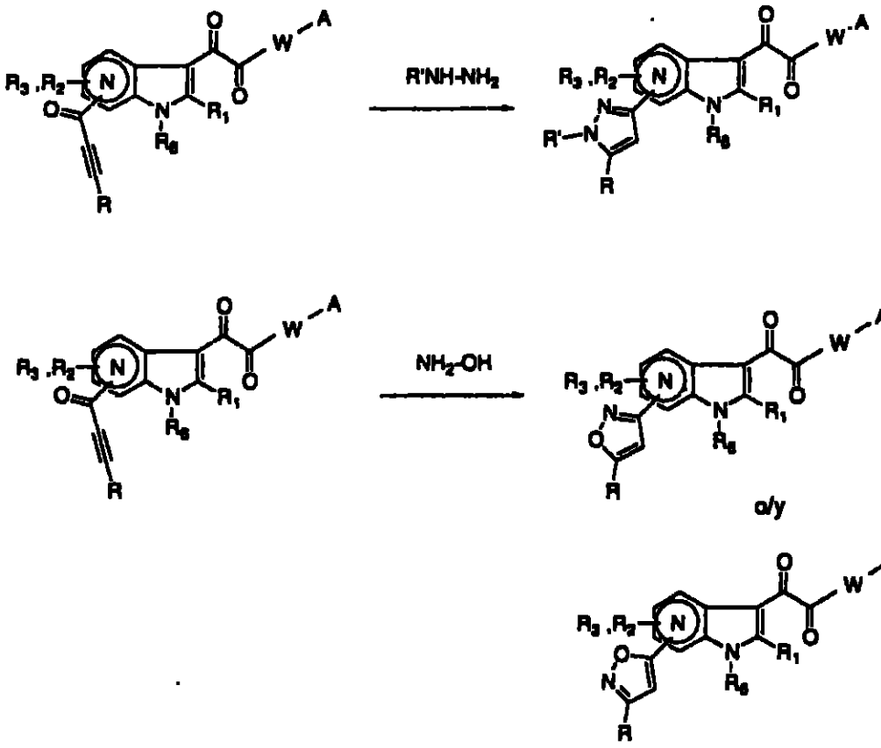
Un ácido puede ser un precursor para los sustituyentes R_1 hasta R_5 cuando se ocupa la posición correspondiente tal como R_5 como se muestra en el esquema de reacción 42.

Esquema de reacción 41a

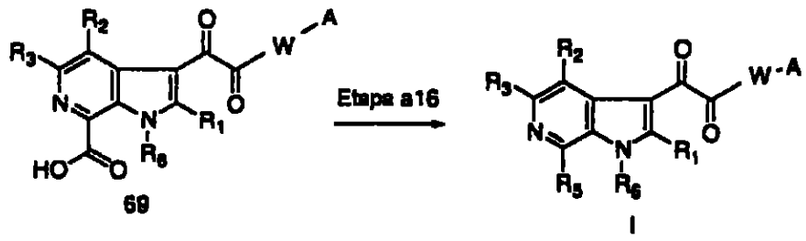


325

Esquema de reacción 41a (continuación)



Esquema de reacción 42



Un intermediario ácido, tal como 69, puede usarse como un precursor versátil para generar numerosos compuestos substituidos. El ácido podrá convertirse al bromuro de hidrazonilo y luego un pirazol por medio de la referencia 74. Un método para la síntesis de heterociclo general podría convertirse al ácido para una alfa bromo cetona (ref 75) por

326

la conversión al cloruro ácido usando métodos estándar, reacción con diazometano, y finamente reacción con HBr. La alfa bromo cetona podrá usarse para preparar muchos compuestos diferentes de la Fórmula I como pueden convertirse a muchos heterociclos u otros compuestos de la Fórmula I. Las alfa amino cetonas puede prepararse desplazando el bromuro con las aminas. Alternativamente, la alfa bromo cetona podrá usarse para preparar heterociclos no disponibles directamente del aldehído o ácido. Por ejemplo, usando las condiciones de Hulton en la referencia 76 para reaccionar con la alfa bromo cetona, podría proporcionar oxazoles. La reacción de la alfa bromocetona con urea por medio de los métodos de la referencia 77, podría proporcionar 2-amino oxazoles. La alfa bromocetona también podrá usarse para generar furanos usando beta ceto ésteres (ref 78-80) u otros métodos, pirroles (de los beta dicarbonilos como en la ref 81 o por métodos Hantsch (ref 82) tiazoles, isoxazoles e imidazoles (ref 83) ejemplo usando procedimiento de la literatura. El acoplamiento del cloruro ácido antes mencionado con la N-metil-O-metil hidroxil amina podría proporcionar una "amina Weinreb" que podrá usarse para reaccionar con alquil litio o reactivos Grignard para generar cetonas. La reacción del anión Weinreb con un dianión de una hidroxil amina, podría generar isoxazoles (ref 84). La reacción con un litio acetilénico u otro carbanión, podría generar alquinil indol cetonas. La

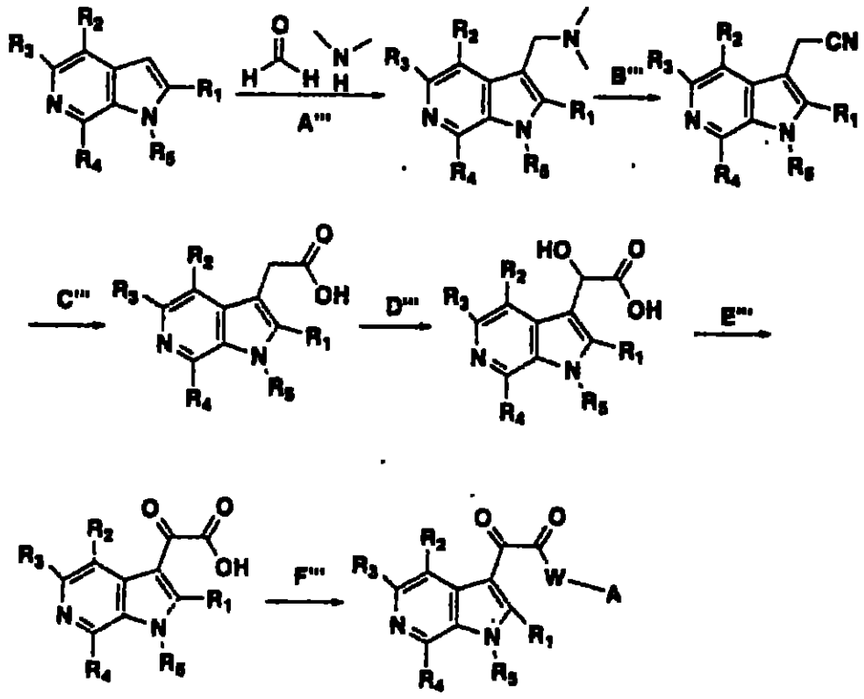
reacción de este intermediario de alquinilo con diazometano u otros compuestos diazo, podría dar pirazoles (ref 85). La reacción con azida o hidroxil amina podría dar heterociclos después de la eliminación del agua. Los óxidos de nitrilo podrían reaccionar con la alquinil cetona para dar isoxazoles (ref 86). La reacción del ácido inicial para proporcionar un cloruro ácido usando, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo o trifenil fosfina/ tetracloruro de carbono proporciona el intermediario útil como se nota arriba. La reacción del cloruro ácido con un isocianuro substituido en éster alfa y base, podría dar oxazoles 2-substituidos (ref 87). Estos podrán convertirse a aminas, alcoholes, o haluros usando reducciones estándar o recolocación del tipo Hoffman/Curtius.

El esquema de reacción 43 describe la química alternativa para instalar la porción oxoacetil alquenilpiperidina en la posición 3 de los azaindoles. La etapa A''' en el esquema de reacción 43, describe la reacción con formaldehído y dimetilamina usando las condiciones en Frydman, B.; Despuy, M.E.; Rapoport, H.; J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 3530 proporcionando el compuesto de dimetilamino mostrado.

La Etapa B''' muestra que el desplazamiento con cianuro de potasio podría proporcionar el derivado ciano de conformidad con el método descrito en Miyashita, K.; Kondoh,

K.; Tsuchiya, K.; Miyabe, H.; Imanishi, T.; Chem. Pharm. Bull. 1997, 45(5), 932-935 o en Kawase, M.; Sinhababu, A.K.; Borchardt, R.T.; Chem. Pharm. Bull. 1990, 38(11), 2939-2946. La misma transformación podrá llevarse a cabo también usando TMSCN y una fuente de fluoruro de tetrabutilamonio como en Iwao, M.; Motoi, O.; Tetrahedron Lett. 1995, 36(33), 5929-5932. También podrá utilizase cianuro de sodio.

Esquema de reacción 43



La Etapa C''' del esquema de reacción 43 describe que la hidrólisis del nitrilo con hidróxido de sodio y metanol podría proporcionar el ácido por medio de los métodos descritos en Iwao, M.; Motoi, O.; Tetrahedron Lett. 1995, 36(33), 5929-5932, por ejemplo. Otras condiciones de

329

hidrólisis básicas usan NaOH o KOH como se describe en Thesing, J.; et al.; Chem. Ber. 1955, 88, 1295 y Geissman, T.A.; Armen, A.; J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 3916. El uso de enzima nitrilasa para realizar la misma transformación, se describe por Klempier N, de Raadt A, Griengi H, Heinisch G, J. Heterocycl. Chem., 1992 29, 93, y puede aplicarse.

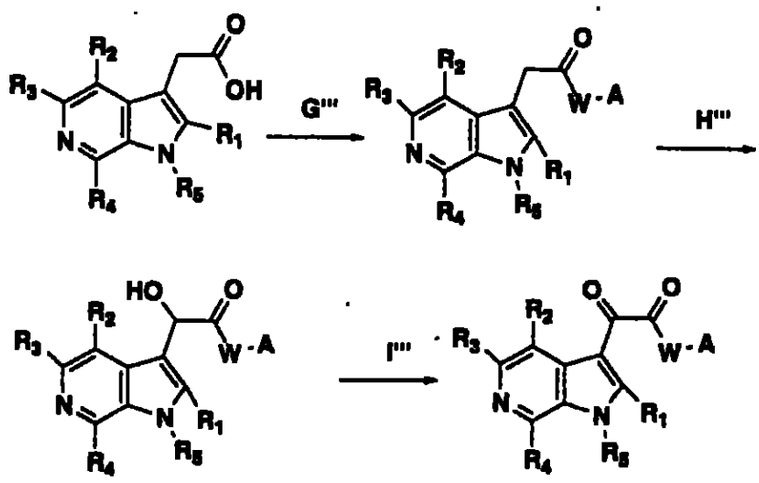
La Etapa D''' del esquema de reacción 43 describe una hidroxilación alfa que puede realizarse por métodos como se describe en Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(42), 7477-7480; Robinson, R.A.; dark, J.S.; Holmes, A.B.; J. Am. Chem. Soc. 1993, 115(22), 10400-10401 ($KN(TMS)_2$ y luego camforsulfoniloxaziridina u otra oxaziridina; y Davis, F.A.; Reddy, R.T.; Reddy, R.E.; J. Org. Chem. 1992, 57(24), 6387-6389.

La Etapa E''' del esquema de reacción 43 muestra métodos para la oxidación del éster alfa hidroxi para la cetona que puede realizarse de conformidad con los métodos descritos en Mohand, S.A.; Levina, A.; Muzart, J.; Synth. Comm. 1995, 25 (14), 2051-2059. Un método preferido para la etapa E''' es el de Ma, Z.; Bobbitt, J.M.; J. Org. Chem. 1991, 56(21), 6110-6114 que utiliza 4-(NH-Ac)-TEMPO en un solvente tal como CH_2Cl_2 en presencia de ácido para toluensulfónico. El método descrito en Corson, B.B.; Dodge, R.A.; Harris, S.A.; Hazen, R.K.; Org. Synth. 1941, I, 241 para la oxidación del éster alfa hidroxi a la cetona usa $KmnO_4$

como oxidante. Otros métodos para la oxidación del éster alfa hidroxi a la cetona incluye aquellos descritos en Hunaeus,; Zincke,; Ber. Dtsch Chem. Ges. 1877, 10, 1489; Acree,; Am. Chem. 1913, 50, 391; and Claisen,; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1877, 10, 846.

La Etapa F''' del esquema de reacción 43 describe las reacciones de acoplamiento que pueden llevarse a cabo como se describe previamente en la solicitud y por un método preferido que se describe en Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. Organic Lett., 1999, I, 91-93 y emplea 3-(Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT); un nuevo reactivo de acoplamiento con una resistencia remarcable a la racemización.

Esquema de reacción 44

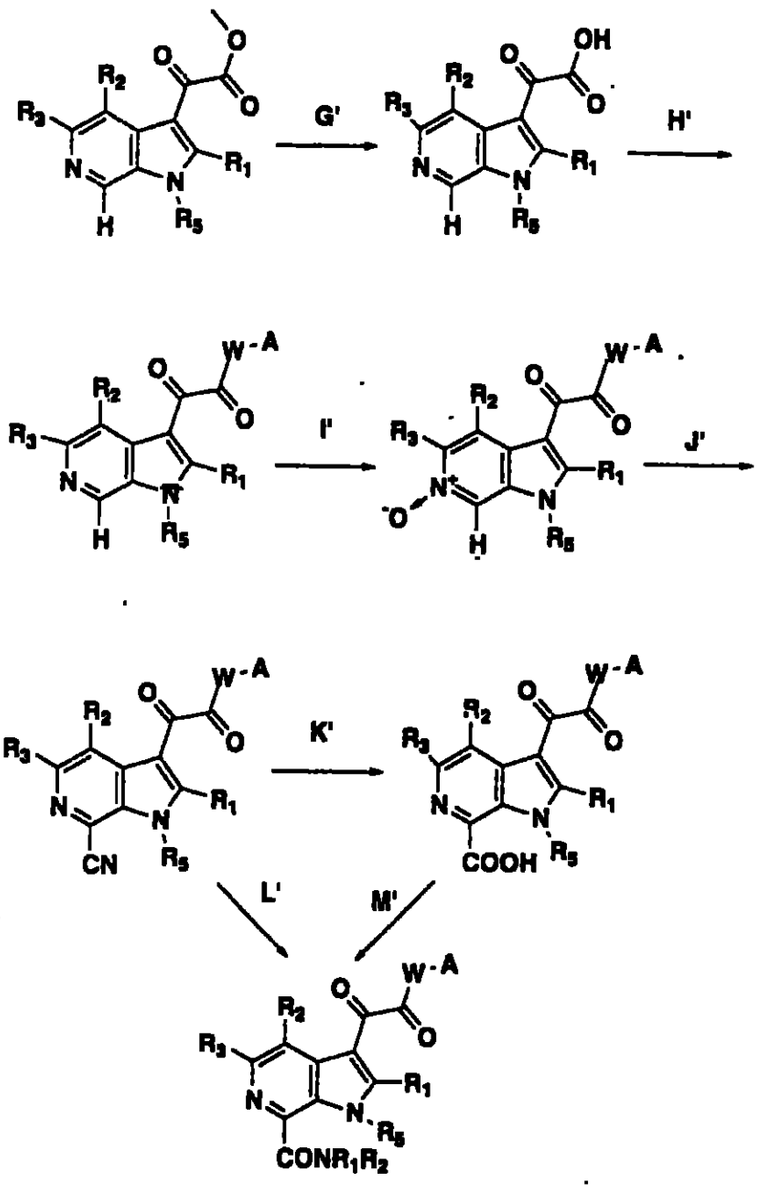


El esquema de reacción 44 describe la preparación de los compuestos de la Fórmula I por acoplamiento HWC(O)A al

331

ácido como se describe en la Etapa F''' del esquema de reacción 43, seguido por hidroxilación como en la Etapa D''' del esquema de reacción 43 y oxidación como se describe en Etapa E''' del esquema de reacción 43.

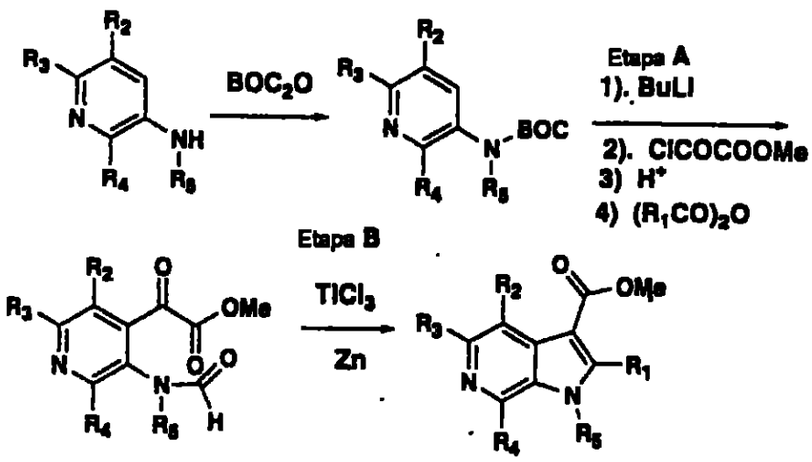
Esquema de reacción 45



El esquema de reacción 45 describe un método para la preparación que podrá usarse para obtener los compuestos amido de la Fórmula I. La Etapa G' representa la hidrólisis del éster, seguido por la formación de amida (Etapa H' como se describe en la Etapa F''' del esquema de reacción 43). La Etapa I' del esquema de reacción 45 describe la preparación del N-óxido que podrá realizarse de conformidad con los procedimientos en Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172; y Ohmato, T.; Koike, K.; Sakamoto, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 390. La cianación del N-óxido es como se muestra en la Etapa J' del esquema de reacción 45 que puede realizarse de conformidad con Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606 y Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172. La hidrólisis del nitrilo para el ácido se describe en la Etapa K' del esquema de reacción 45 de conformidad con los procedimientos tal como Shiotani, S.; Tanigucchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(4), 1051-1056; Memoli, K.A.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(21), 3617-3618; Adolfsson, H.; Waernmark, K.; Moberg, C.; J. Org. Chem.. 1994, 59(8), 2004-

2009; y El Hadri, A.; Leclerc, G.; J. Heterocycl. Chem. 1993, 30(3), 631-635. La Etapa L' del esquema de reacción 45 describe un método que podrá utilizarse para la preparación de compuestos amido de la Fórmula I a partir del derivado ciano que puede realizarse de conformidad con los procedimientos descritos en Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 493-499; Boogaard, A.T.; Pandit, U.K.; Koomen, G.-J.; Tetrahedron 1994, 50(8), 2551-2560; Rivalle, C.; Bisagni, E.; Heterociclos 1994, 38(2), 391-397; y Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K.; J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(6), 1465-1467. La Etapa M' del esquema de reacción 45 muestra a método que podrá usarse para la preparación de compuestos amido de la Fórmula I a partir del derivado ácido que puede realizarse de conformidad con los procedimientos descritos en Norman, M.H.; Navas, F. III; Thompson, J.B.; Rigdon, G.C.; J. Med. Chem. 1996, 39(24), 4692-4703; Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1997, 14, 2083-2088; Langry, K. C.; Org. Prep. Proced. Int. 1994, 26(4), 429-438; Romero, D.L.; Morge, R.A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P.D.; Palmer, J.R.; Johnson, P.D.; Smith, H.W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R.L-.; Reusser, F.; Althaus, I.W.; Downey, K.M.; et al.; J. Med. Chem. 1994, 37(7), 999-1014 y Bhattacharjee, A.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; Indian J. Chem., Sect B 1994, 33(7), 679-682.

Esquema de reacción 46



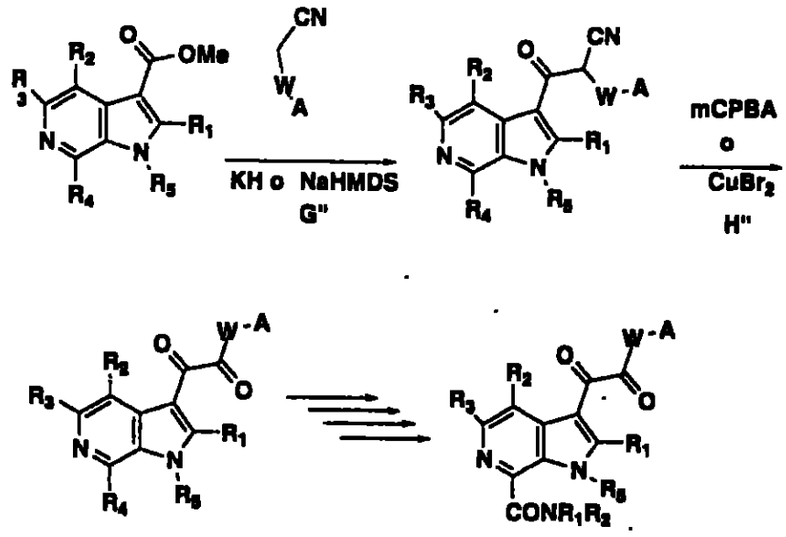
El esquema de reacción 46 muestra un método que podrá usarse para la síntesis de un derivado de ácido azaindol acético. La protección del grupo amina podrá efectuarse por el tratamiento con di-tert-butildicarbonato para introducir el grupo t-butoxicarbonil (BOC). La introducción de la porción oxalato puede entonces realizarse como se muestra en la Etapa A del esquema de reacción 46 de conformidad con los procedimientos descritos en Hewawasam, P.; Meanwell, N.A.; Tetrahedron Lett. 1994, 35(40), 7303-7306 (usando t-Buli, o s-buli, THF); o Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M.; J. Org. Chem. 1992, 57(25), 6833-6837 (usando t-Buli). El intermediario formado así, podrá luego ciclizarse para formar el azaindol como se muestra en la Etapa B del esquema de reacción 46 de conformidad con los procedimientos descritos en Fuerstner, A.; Ernst, A.; Krause, H.; Ptock, A.; Tetrahedron 1996, 52(21), 7329-7344 (usando.

385

TiCl3, Zn, DME); o Fuerstner, A.; Hupperts, A.; J. Am. Chem. Soc. 1995, 117(16), 4468-4475 (usando Zn, exceso Tms-Cl, TiCl3 (cat.), MeCN).

El esquema de reacción 49 proporciona otra ruta para los intermediarios de azaindol, que podrá luego be elaborarse además para proporcionar los compuestos de la Fórmula I, tal como los derivados amido mostrados. Las Etapas G'' y H'' del esquema de reacción 49 pueden llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos descritos en Takahashi, K.; Shibasaki, K.; Ogura, K.; Iida, H.; Chem. Lett. 1983, 859; y Itoh, N.; Chem. Pharm. Bull. 1962, 10, 55. La elaboración del intermediario para el compuesto amido de la Fórmula I, podrá realizarse como se describe previamente por las Etapas I'-M' del esquema de reacción 45.

Esquema de reacción 49

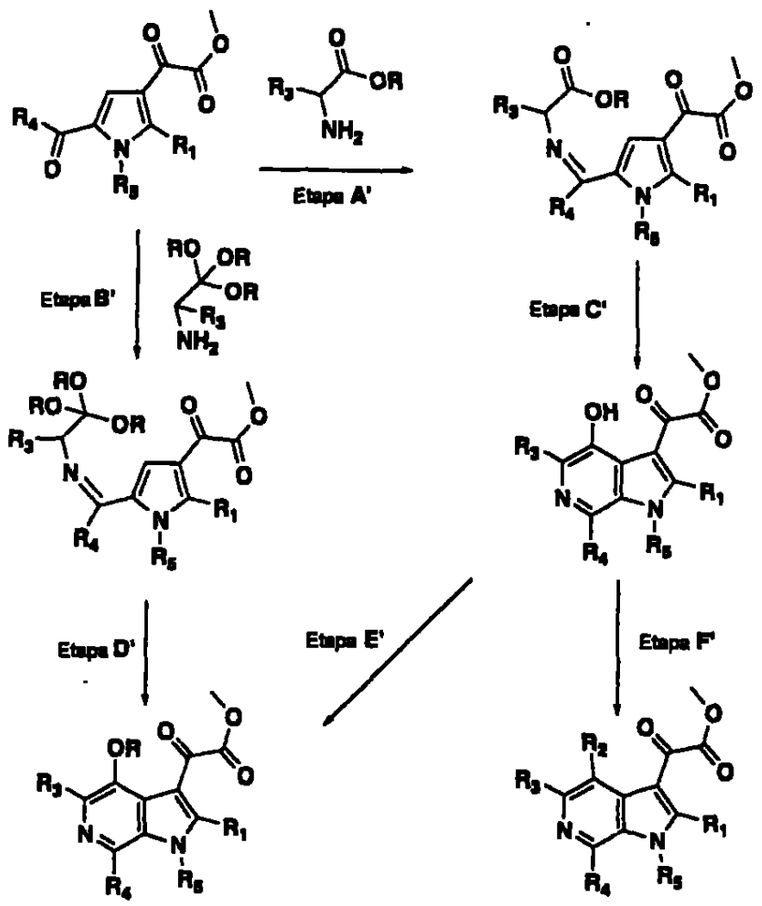


336

El esquema de reacción 50 muestra la preparación de derivados del ácido azaindol oxálico. Los materiales de partida en el esquema de reacción 50 pueden prepararse de conformidad con Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2389-2392. Las Etapas A', B', C', y D' del esquema de reacción 50 pueden llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos descritos en Jones, R.A.; Pastor, J.; Siro, J.; Voro, T.N.; Tetrahedron 1997, 53(2), 479-486; y Singh, S.K.; Dekhane, M.; Le Hyaric, M.; Potier, P.; Dodd, R.H.; Heterocycles 1997, 44(1), 379-391. La Etapa E' del esquema de reacción 50 podrá llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos descritos en Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172; Hagen, T.J.; Narayanan, K.; Names, J.; Cook, J.M.; J. Org. Chem. 1989, 54, 2170; Murakami, Y.; Yokoyama, Y.; Watanabe, T.; Aoki, C.; et al.; Heterocycles 1987, 26, 875; y Hagen, T. J.; Cook, J.M.; Tetrahedron Lett. 1988, 29(20), 2421. La Etapa F' del esquema de reacción 50 muestra la conversión del fenol al derivado de flúor, cloro o bromo. La conversión del fenol al derivado de flúor podrá llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos descritos en Christe, K.O.; Pavlath, A.E.; J. Org. Chem. 1965, 30, 3170; Murakami, Y.; Aoyama, Y.; Nakanishi, S.; Chem. Lett. 1976,

857; Christe, K. O.; Pavlath, A.E.; J. Org. Chem. 1965, 30, 4104; y Christe, K.O.; Pavlath, A.E.; J. Org. Chem. 1966, 31, 559. La conversión del fenol al derivado de cloro podrá llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos descritos en Wright, S.W.; Org. Prep. Proc. Int. 1997, 29(1), 128-131; Hartmann, H.; Schulze, M.; Guenther, R.; Dyes Pigm 1991, 16(2), 119-136; Bay, E.; Bak, D.A.; Timony, P.E.; Leone-Bay, A.; J. Org. Chem. 1990, 55, 3415; Hoffmann, H.; et al.; Chem. Ber. 1962, 95, 523; y Vanallan, J.A.; Reynolds, G.A.; J. Org. Chem. 1963, 28, 1022. La conversión del fenol al derivado de bromo puede llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos descritos en Katritzky, A.R.; Li, J.; Stevens, C.V.; Ager, D.J.; Org. Prep. Proc. Int. 1994, 26(4), 439-444; Judice, J.K.; Keipert, S.J.; Cram, D.J.; J. Chem. Soc.; Chem. Commun. 1993, 17, 1323-1325; Schaeffer, J.P.; Higgins, J.; J. Org. Chem. 1967, 32, 1607; Wiley, G.A.; Hershkowitz, R.L.; Rein, R.M.; Chung, B.C.; J. Am. Chem. Soc. 1964, 56, 964; y Tayaka, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R.; Org. Syn. 1988, 67, 20.

Esquema de reacción 50

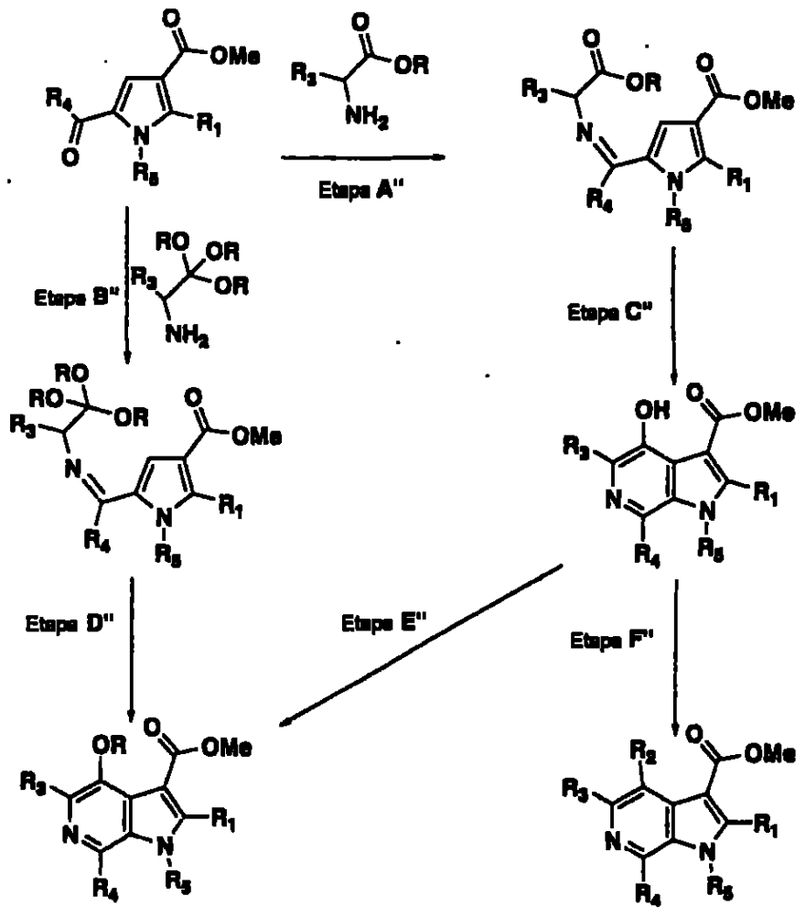


El esquema de reacción 51 describe métodos para la preparación de derivados del ácido azaindol acético ácido por los mismos métodos empleados para la preparación de derivados de ácido azaindol oxálico como se muestra y están descritos en el esquema de reacción 50 anterior. El material de partida empleado en el esquema de reacción 51 podrá ser preparado de conformidad con J. Org. Chem. 1999, 64, 7788-7801. Las Etapas A", B", C", D", y E" del esquema de reacción 51 podrán llevarse a cabo de la misma manera como se describe

339

previamente por las Etapas A', B', C', D', y E' del esquema de reacción 50.

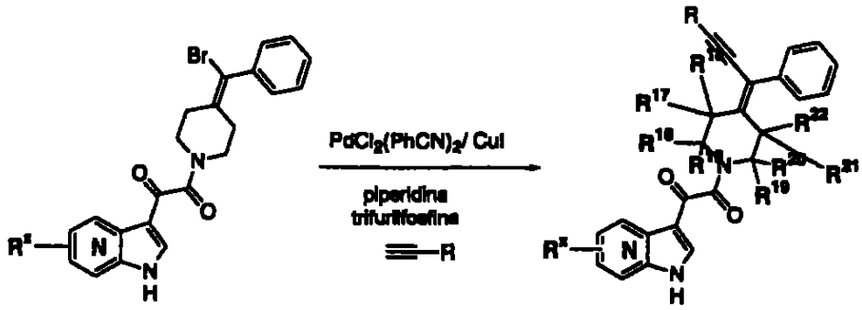
Esquema de reacción 51



El esquema de reacción Z a continuación, muestra que los alquinos pueden instalarse para formar el sustituyente D por medio de un acoplamiento mediado por metal al haluro de vinilo, o triflato. Usualmente se usa un exceso de alquino (2.5eqs, pero también pueden emplearse cantidades estequiométricas o mayores en exceso). Las condiciones preferidas utilizan alrededor de .05 hasta 0.1 eq de

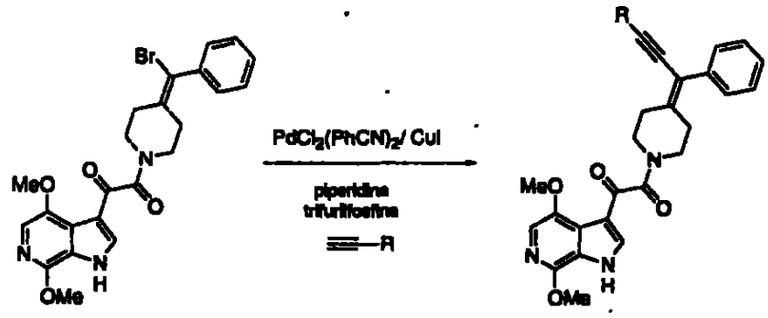
catalizador de paladio ($PdCl_2(PhCN)_2$ y alrededor del doble de equivalent es de CuI con relación al catalizador (.1 hasta 0.2 eqs). La reacción se calentó durante varias horas a una temperatura de alrededor de 60°C en una amina tal como piperidina. Las alternativas para correr esta reacción incluyen usar condiciones Castro-Stephens, en las cuales la amina primaria, tal como, por ejemplo, butilamina, se usa con CuI, un catalizador de paladio(0), tal como tetraquis trifenilfosfina paladio (0) en un solvente inerte, tal como THF o dioxano.

ESQUEMA DE REACCIÓN Z



El esquema de reacción ZA proporciona un ejemplo más específico del esquema de reacción Z.

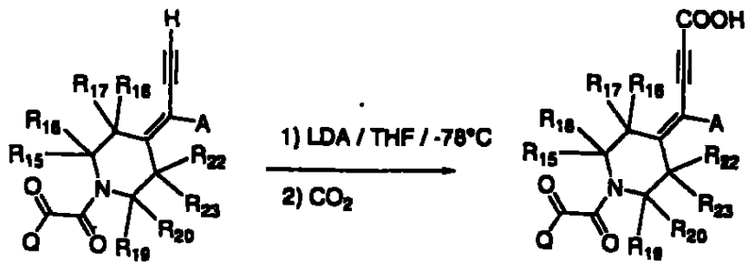
ESQUEMA DE REACCIÓN ZA



341

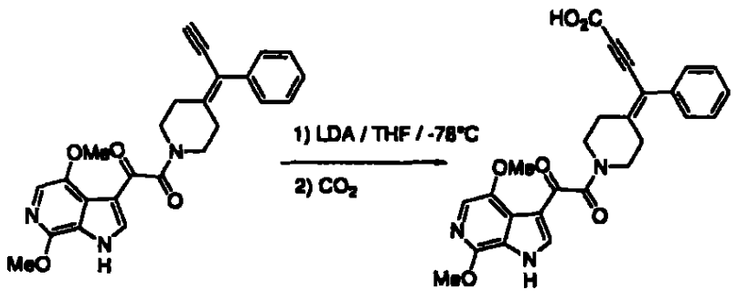
El esquema de reacción ZB abajo muestra un ejemplo de como el alquino usado para el constructo D puede funcionalizarse por la primera desprotonación con una base apropiada tal como LDA en THF a baja temperatura, y luego la reacción con un electrófilo apropiado. El dióxido de carbono está en el ejemplo mostrado a continuación para proporcionar un ácido, pero pueden usarse haluros de alquilo, alquil cianoformiatos, o isocianatos para proporcionar la substitución alquilo, ésteres, o amidas respectivamente.

ESQUEMA DE REACCIÓN ZB



El esquema de reacción ZB1 muestra un ejemplo específico del esquema de reacción ZB.

ESQUEMA DE REACCIÓN ZB1

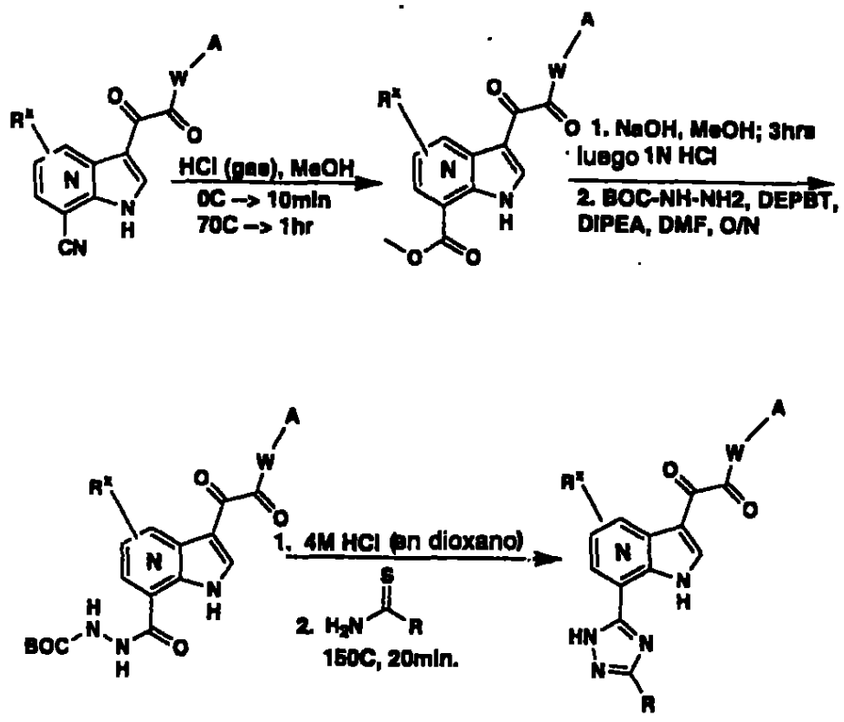


El esquema de reacción ZC muestra un esquema de

342

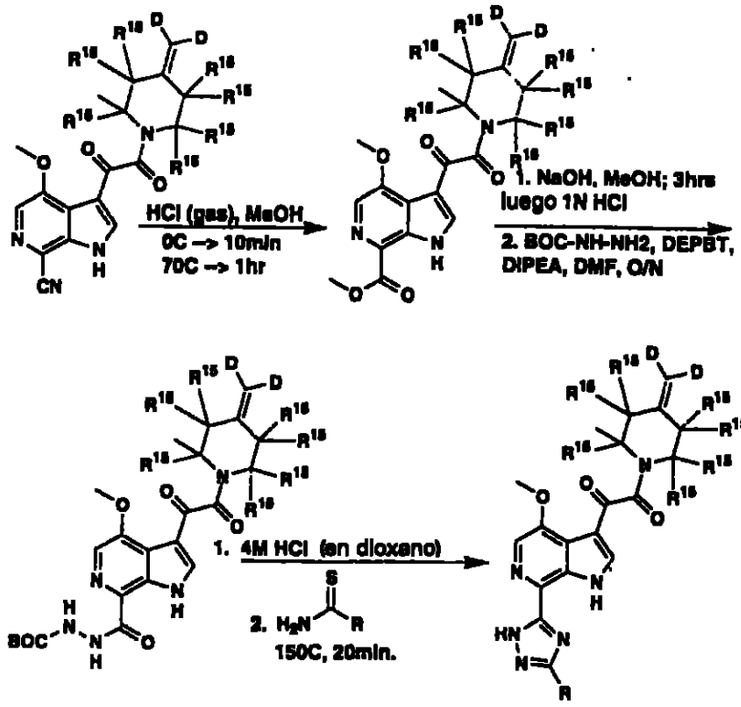
reacción general para sintetizar triazoles enlazados a C del compuesto de la Fórmula I.

ESQUEMA DE REACCIÓN ZC



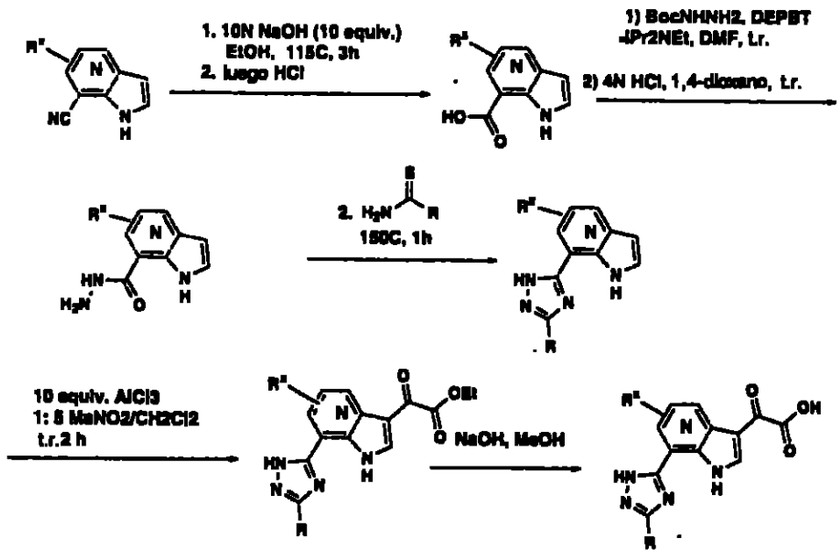
El esquema de reacción ZD describe una versión más exacta del esquema de reacción ZC que es un medio para proporcionar un ejemplo, pero no es limitante. En ambos esquemas de reacción ZD y ZC, R describe sustituyentes como se describe por las reivindicaciones de la invención que un químico de experiencia normal podrá usar en la secuencia de reacción. Los alquilos simples y similares, podrían, por ejemplo, trabajar bien.

343



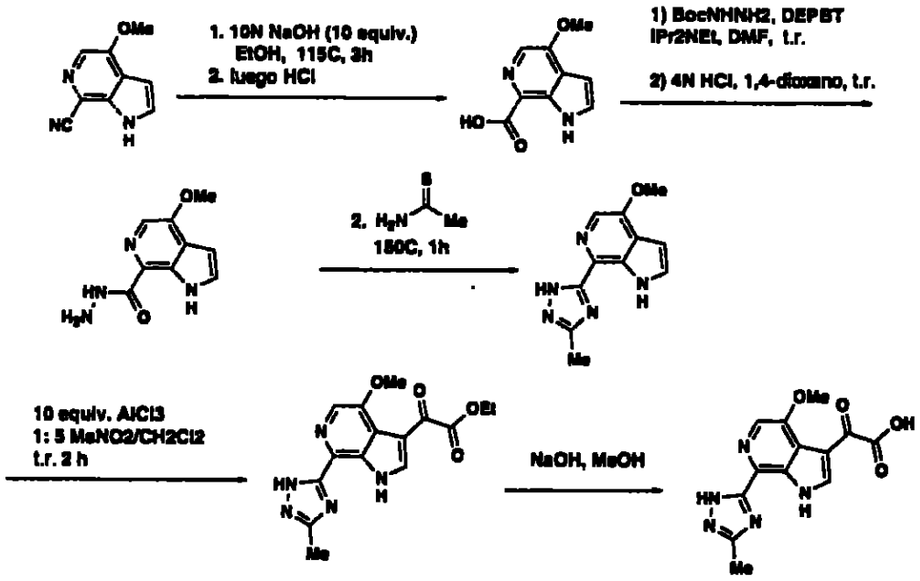
El esquema de reacción ZE describe un método para preparar indoles y azaindoles que pueden acoplarse a HWA usando la metodología estándar.

ESQUEMA DE REACCIÓN ZE



R describe una substitución como se describe por las reivindicaciones de la invención.

El esquema de reacción ZF proporciona un ejemplo más específico del esquema de reacción ZE para ilustración.



Los compuestos de la Fórmula I, donde R6 es O, se preparan a partir de los compuestos I donde R6 no es nada agitando con desde 1 hasta 30 equivalentes de un ácido peróxido áctico tal como ácido meta cloroperoxibenzoico, ácido trifluoroacetil peroxibenzoico, ácido fluoroacético peroxibenzoico, o ácido meta nitro peroxi benzoico en un solvente inerte tal como acetato etílico, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, THF, o dioxano. Las temperaturas usualmente son ambiente, pero para substratos sensibles puede usarse temperaturas inferiores, y en algunos casos pueden necesitarse temperaturas ligeramente elevadas, hasta 50° para

345

mejorar la relación de reacción. El ácido peroxi acético generado in situ del ácido acético y peróxido de hidrógeno, puede también encontrar uso. Los compuestos en los cuales R^7 no son H pueden prepararse a partir de compuestos o los intermediarios donde R es H por medio de metodología estándar bien conocida para los químicos orgánicos, esto es, alquilación con haluros de alquilo, acilación con cloruros de o anhídridos de ácido, la reacción con cloroformiatos de alquilo o con isocianatos o $ClC(O)NR^{11}R^{12}$. En algunos casos, puede ser ventajoso usar una base agregada y ajustar el solvente tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, THF, dioxano, piridina o DMF. En otros casos, una base de alquil amina tal como trietilamina o diisopropil etilamina en un solvente tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, THF, o dioxano, puede proporcionar la mejor reacción. en algunos casos, agregar DMAP a las reacciones anteriores, podrá proporcionar un beneficio. En otros casos, la desprotonación del indol NH con hidruro de sodio, hidruro de potasio, o bistrimetilsilil acetamida de litio en THF, dioxano, o DMF, puede necesitarse antes de agregar el reactivo deseado para generar R^7.

Química

Experimental

Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS

346

usando un detector SPD-10AV UV-Vis con los datos de espectrometría de masas (EM) determinados usando una plataforma de micromasa para CL en modo de electrorocío.

Método CL/EM (esto es, identificación del compuesto)

Columna A: columna YMC ODS-A S7 3.0x50 mm

Columna B: columna PHX-LUNA C184.6x30 mm

Columna C: columna XTERRA em C18 4.6x30 mm

Columna D: columna YMC ODS-A C18 4.6x30 mm

Columna E: columna YMC ODS-A C18 4.6x33 mm

Columna F: columna YMC C18 S5 4.6x50 mm

Columna G: columna XTERRA C18 S7 3.0x50 mm

Columna H: columna YMC C18 S5 4.6x33 mm

Columna I: columna YMC ODS-A C18 S7 3.0x50 mm

Columna J: columna XTERRA C-18 S5 4.6x50mm

Columna K: columna YMC ODS-A C18 4.6x33mm

Columna L: columna Xterra MS C18 5uM 4.6x30mm

Columna M: columna XTERRA MS C-18 7u 4.6x50mm

Gradiente: 100% Solvente A/0% Solvente B to 0% Solvente A/100% Solvente B

Tiempo de gradiente: 2 minutos

Tiempo de espera 1 minutos

Relación de flujo: 5 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Solvente A: 10% MeOH/90% H_2O/0.1% Ácido Trifluoroacético

Solvente B: 10% H_2O/90% MeOH/0.1% Ácido Trifluoroacético

Los compuestos purificados por CLAR preparativa se diluyeron en metanol (1.2 ml) y se purificaron usando los siguientes métodos en un sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu LC-10A.

Método CLAR preparativa (esto es, purificación del compuesto)

Método de purificación: Gradiente inicial (40% B, 60% A) elevado hasta gradiente final (100% B, 0% A) durante 20 minutos, mantenido durante 3 minutos (100% B, 0% A)

Solvente A: 10% MeOH / 90% H_2O/0.1% Ácido Trifluoroacético

Solvente B: 10% H_2O/90% MeOH/0.1% Ácido Trifluoroacético

Columna: columna YMC C18 S5 20x100 mm

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimientos Generales y de Ejemplo Extraído de las solicitudes de oxoacetil pierazinamida Análogos

Los procedimientos descritos en las referencias 93-95 y 106 son procedimientos de ejemplo aplicables para sintetizar los compuestos de la Fórmula I en esta solicitud, y los intermediarios usados para esta síntesis. Las siguientes guías son ilustrativas pero no limitantes.

Los métodos Bartoli generales (bromuro de vinil magnesio) para preparar indoles o azaindoles funcionalizados,

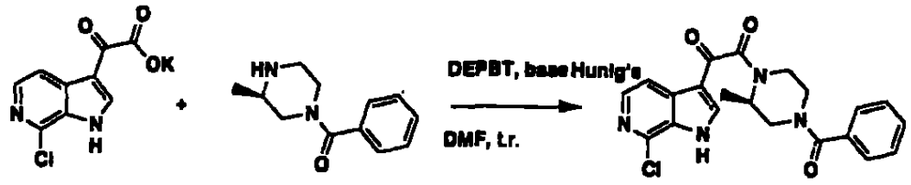
descritos en las solicitudes, pueden utilizarse para preparar indoles o azaindoles nuevos a partir de los aromáticos o heteroaromáticos nitro apropiados para esta solicitud. Por ejemplo, en la PCT/US 02/00455, el procedimiento general para preparar el intermediario 2a (7-cloro-6-azaindol) a partir de 2-cloro-3-nitro piridina, puede considerarse una condición ilustrativa del procedimiento general que puede usarse para preparar azaindoles para esta solicitud. Esto será obvio ya que la misma clase de intermediarios se necesitan para ambas invenciones. Similarmente, el procedimiento general de la misma solicitud para preparar el intermediario 3a, (7-cloro-6azaindol-3-il)oxoacetato metílico, proporciona detalles experimentales para llevar a cabo la Etapa B de (Esquemas de reacción 1-5 en esta solicitud). Similarmente, el procedimientos general de la misma solicitud para preparar el intermediario 4a (potasio(7-cloro-6azaindol-3-il)oxoacetato, proporciona un ejemplo del método general para hidrolizar ésteres oxoacéticos (Etapa C de los esquemas de reacción 1-5). Los procedimientos generales para llevar a cabo las etapas de muestra en la serie indol, se proporcionan en las referencias 93 y 95. Un ejemplo de la preparación de la reacción de Bartoli de un indol funcionalizado, se da en la preparación del intermediario 1 de la PCT/US 01/20300 donde la preparación del 4-fluoro-7-bromo-azaindol se describe a partir de 2-fluoro-5-bromonitrobenceno. Los procedimientos

posteriores para la preparación de los intermediarios 2 y 3 describen procedimientos para agregar el oxoacetato de alquilo y luego por la hidrólisis de éster para proporcionar la sal de carboxilato y luego el ácido carboxílico después de la acidificación. De esta manera, la química descrita en las solicitudes previas incorporadas para preparar intermediarios de azaindol e indol, es obviamente aplicable ya que los compuestos deseados son los mismos.

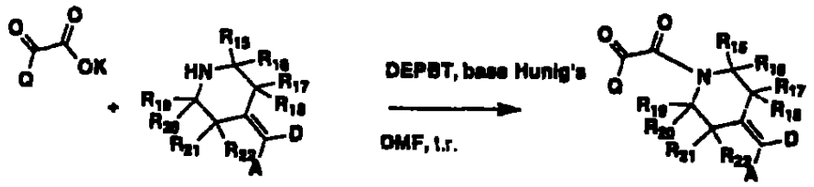
Los procedimientos para llevar a cabo el acoplamiento de los ácidos indol o azaindol oxoacético a las amidas de piperazina, se describen en las referencias 93-95 y 106. Estos pueden usarse como procedimientos para preparar los alquenos de piperidina de esta invención tomando los procedimientos experimentales y substituyendo el alqueno de piperazina en lugar de la amida de piperazina. Esto es posible debido a que ambos grupos tiene una amina libre con actividad relativamente similar y ya que las otras porciones de la piperazin benzamida y la piperidin alquenilo son relativamente no reactivas a muchas condiciones, pueden instalarse similarmente. Por ejemplo, la preparación del intermediario 4 de la PCT/US 01/20300 y la preparación del intermediario 5a de la PCT/US 02/00455, describe acoplamiento de la piperazin benzamida o metil piperazin benzamida a un ácido indol o azaindol oxoacético o sal de carboxilato, respectivamente. (El ácido o sal pueden usarse

intercambiablemente). Estos mismos procedimientos pueden usarse directamente para la preparación de los compuestos de esta invención al substituir el piperidin alqueno deseado por las piperazin amidas utilizadas en las solicitudes previas.

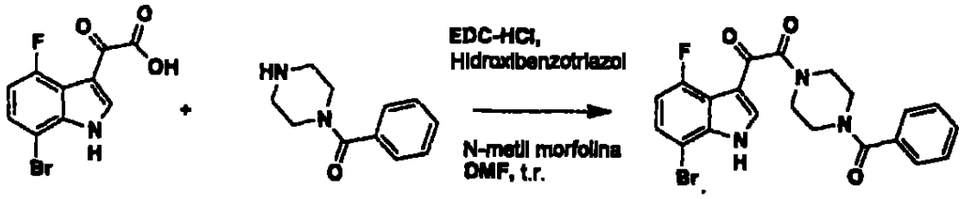
Preparación del intermediario 5a de la PCT/US02/00455



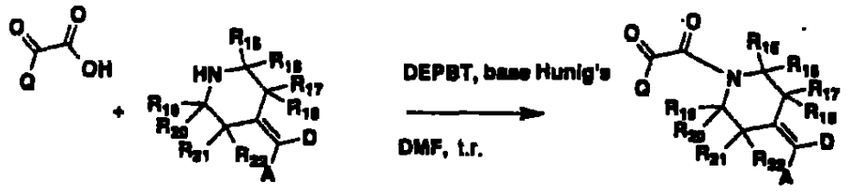
puede usarse como un procedimiento para



Preparación del intermediario 4 a partir de la PCT/US01/20300



puede usarse como un procedimiento para



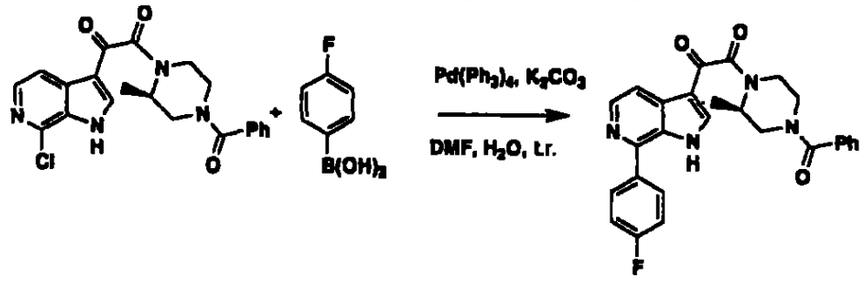
Una vez enlazados por medio de un enlace amida similar, las porciones piperazin benzamidas y piperidinil alqueno son relativamente inertes, y de esta manera, las

351

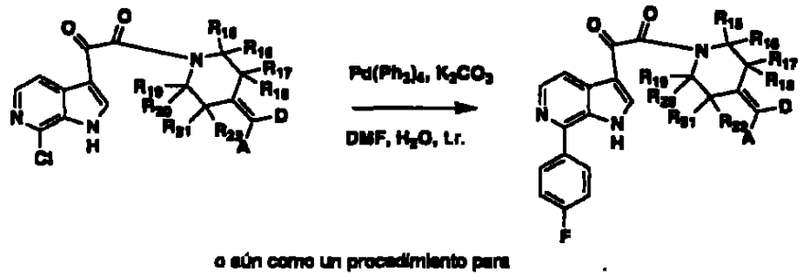
condiciones de reacción usadas para funcionalizar indoles o azaindoles en presencia de piperazin benzamidas, son útiles para llevar a cabo las mismas transformaciones en presencia de los piperidin alquenos. De esta manera, los métodos y transformaciones descritas en las referencias 93-95 y 106, incluyen los procedimientos experimentales que describen métodos para funcionalizar la porción indol o azaindol en la serie piperazin amida, generalmente son aplicables para la construcción y funcionalización de los piperidin alquenos de esta invención. Estas mismas solicitudes describen métodos generales y preparaciones específicas para obtener reactivos de estanano y ácido borónico para sintetizar los compuestos de la fórmula I.

Preparación del Ejemplo 1 a partir de la PCT/US02/00455

Procedimiento de acoplamiento típico boro/paladio

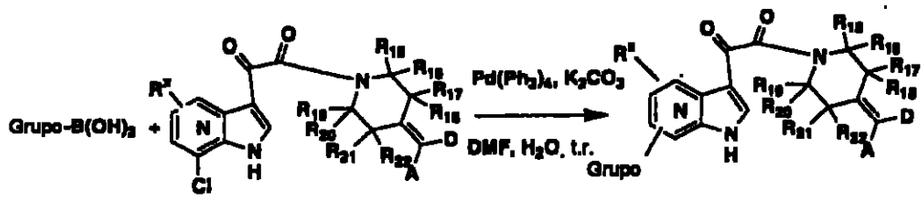


puede usarse como un procedimiento para



o aún como un procedimiento para

352

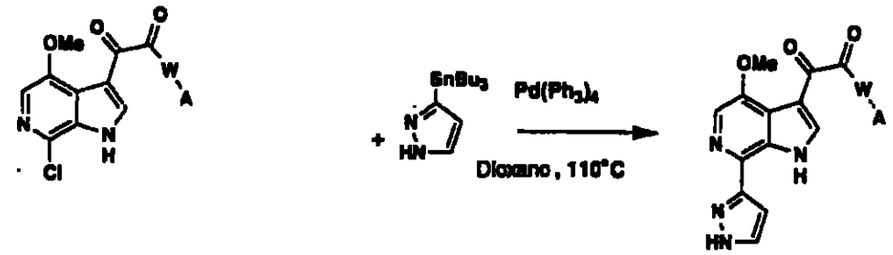


Indol o azaindol funcionalizado

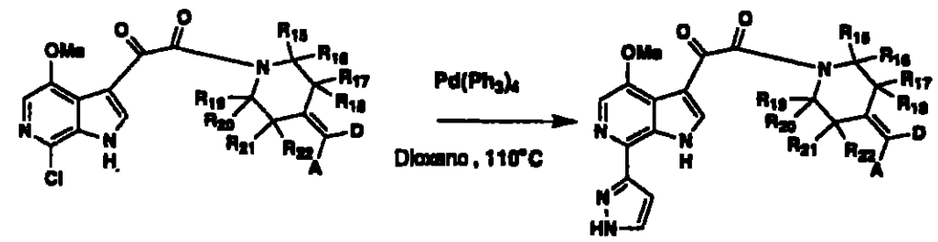
donde R^2 es como se describe para el esquema de reacción 7

Preparación del Ejemplo 39 a partir de la PCT/US02/00455

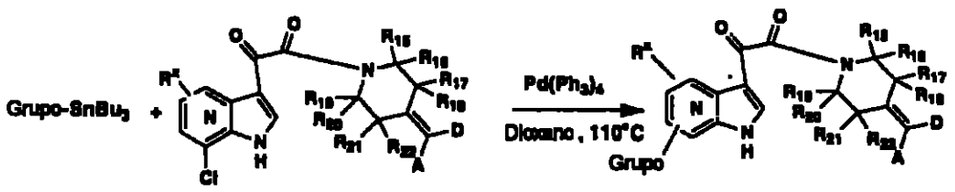
Un ejemplo del procedimiento de acoplamiento de estanano/paladio típico



puede usarse como un procedimiento para



o aún como un procedimiento para



Indol o azaindol funcionalizado

353

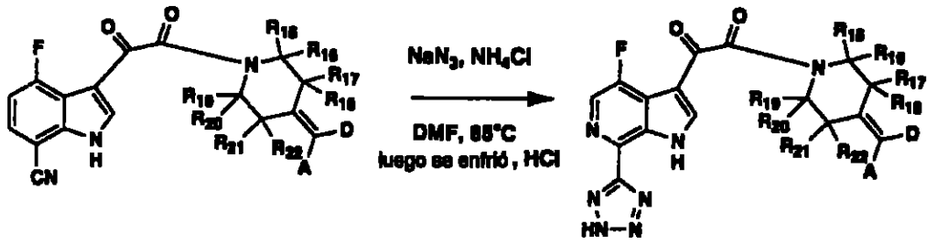
donde R" es como se describe para el esquema de reacción 7

Preparación del Ejemplo 20 a partir de la PCT/US01/20300

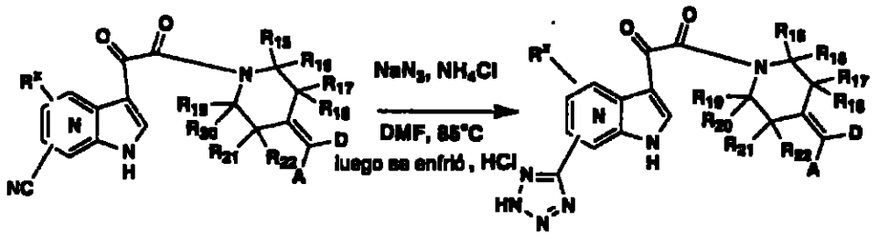
Un ejemplo para mostrar cuales procedimientos de funcionalización de las oxoacetil piperazin benzamidas pueden usarse para llevar a cabo transformaciones similares en los correspondientes piperidin alquenos



puede usarse como un procedimiento para



o aún un procedimiento para



Indol o azaindol funcionalizado

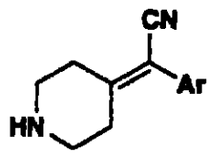
donde R" es como se describe para el esquema de reacción 7

354

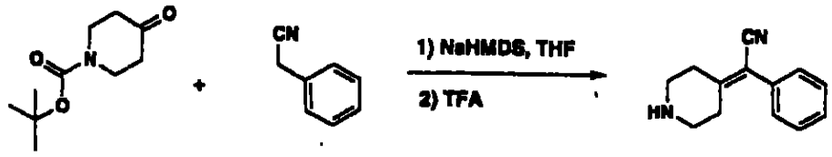
Procedimientos Generales y Preparación de Ejemplos Seleccionados:

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

Método I-A: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura



Método Ejemplo 1 - Preparación del intermediario H-W-a (Donde H es hidrógeno, W corresponde a la reivindicación 1 y a es un identificador para los intermediarios)



H-W-a

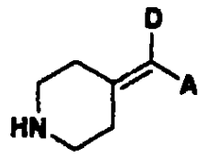
El NaHMDS (3 ml, 1M en THF) se agregó a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (500 mg) y cianuro de bencilo (352 mg) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 12 horas antes de apagar con MeOH (2 ml).

Después de que los solventes se removieron bajo vacío, el residuo se cargó con 5 ml de TFA y la mezcla

355

resultante se agitó durante 12 horas. Luego, el TFA se removió bajo vacío y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y EtOAc (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo del intermediario H-W-a, que se usó en las reacciones adicionales sin ninguna purificación.

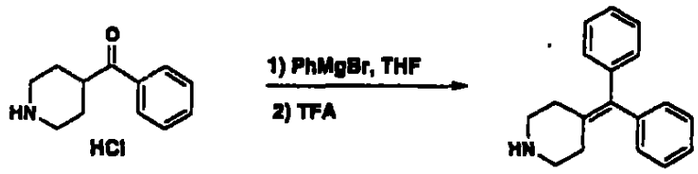
Método I-B: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura



D = grupo fenilo o heteroarilo

A = como se define por los compuestos de la Fórmula I

Método Ejemplo 2 - Preparación del intermediario H-W-b



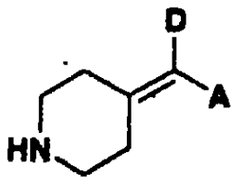
H-W-b

El PhMgI (3 ml, 3M en THF) se agregó a una solución de clorohidrato de 4-benzoilpiperidina (200 mg) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 12 horas antes de apagar con MeOH (2

ml).

Después de que los solventes se removieron bajo vacío, el residuo se cargó con 5 ml de TFA y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Luego, el TFA se removió bajo vacío y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y EtOAc (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo de H-W-b, que se usó en las reacciones adicionales sin ninguna purificación.

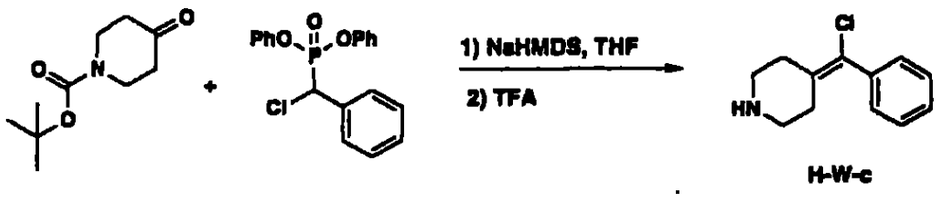
Método I-C: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura



D = F, Cl, Br

A = como se define por los compuestos de la Fórmula I

Método Ejemplo 3 - Preparación del intermediario H-W-c



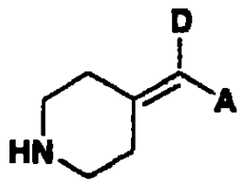
H-W-c

357

El NaHMDS (0.84 ml, 1M en THF) se agregó a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (139 mg) and (α-clorobencil)fosfonato de difenilo (250 mg) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 12 horas antes de apagar con MeOH (2 ml).

Después de que los solventes se removieron bajo vacío, el residuo se cargó con 5 ml de TFA y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Luego, el TFA se removió bajo vacío y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y EtOAc (10 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo de H-W-c, que se usó en las reacciones adicionales sin ninguna purificación.

Método I-D: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura

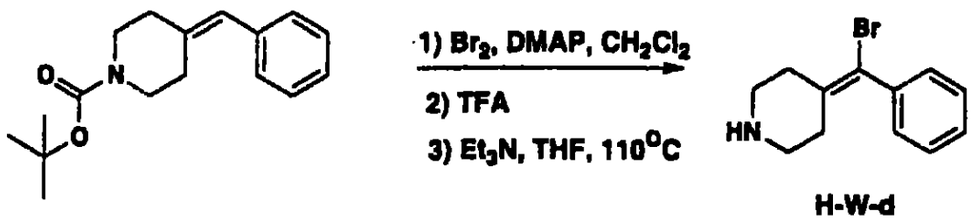


D = Cl, Br, I

A = como se define por los compuestos de la Fórmula I

358

Método Ejemplo 4 - Preparación del intermediario H-W-d



H-W-d

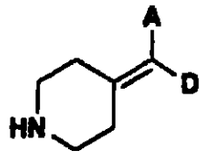
El bromo (0.21 ml) y DMAP (535 mg) se agregó a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (1 g) en CH_2Cl_2 seco (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 12 horas antes de agregarse con MeOH (2 ml).

Después de que los solventes se removieron bajo vacío, el residuo se cargó con 20 ml de TFA y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Luego, el TFA se removió bajo vacío y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y EtOAc (20 ml). La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se filtró y se concentró para proporcionar un residuo.

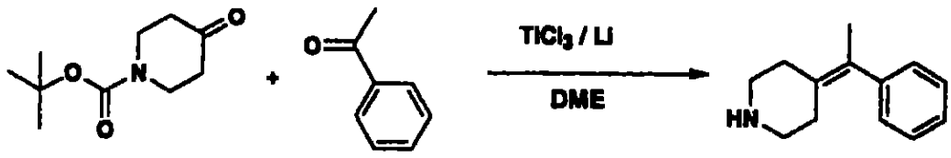
El residuo se disolvió luego en una solución mezclada de THF (20 ml) y trietilamina (5 ml) en un tubo sellado. La mezcla se calentó hasta 110°C durante 12 horas. Después de enfriar, los solventes se removieron para proporcionar un producto crudo de H-W-d, que se usó en las reacciones adicionales sin ninguna purificación.

359

Método I-E: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura por medio de reacciones McMurry



Método Ejemplo 5 - Preparación del intermediario H-W-003



El tricloruro de titanio (5 g) y DME (60 ml) se agregaron al matraz (250 ml) que se rellenó con nitrógeno. Se grabó el litio (0.72 g) para abrillantar en metanol, lavando rápidamente en éter de petróleo, y se cortó en pequeñas piezas directamente en la suspensión agitada. La mezcla se puso a reflujo durante tres horas.

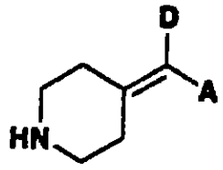
La mezcla espesa negra se enfrió luego hasta temperatura ambiente, y la N-Boc-piperidin-4-ona (755 mg) y acetofenona (455 mg) disueltas en DME (20 ml) se sometieron a esta. Y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 16 horas.

La solución Na_2CO_3 saturada (30 ml) y agua (20 ml) se agregaron en la mezcla de reacción después de esto se enfrió hasta temperatura ambiente. Los insolubles se filtraron. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa

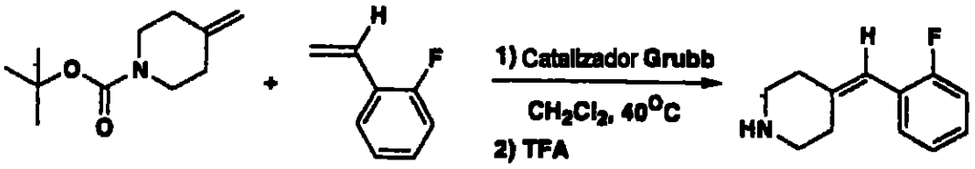
360

acuosa se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$. La remoción de los solventes proporcionó un residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para proporcionar el producto deseado H-W-003 (410 mg).

Método I-F: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura por medio de metatesis



Método Ejemplo 6 - Preparación del intermediario H-W-k

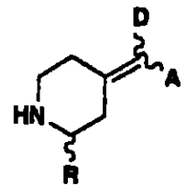


El catalizador Grubb se le agregó en una solución de N-Boc-4-metilenpiperidina (100 mg) y 1-fluoro-2-vinilbenceno (123 mg) en cloruro de metileno (10 ml). Después de que la reacción se calentó a 40°C durante 10 horas, el TFA (2 ml) se sometió a la solución a temperatura ambiente y la mezcla resultante se mantuvo agitando durante otras 10 horas. Los solventes se removieron bajo vacío para dar un residuo, que se purificará usando un sistema CLAR preparativo

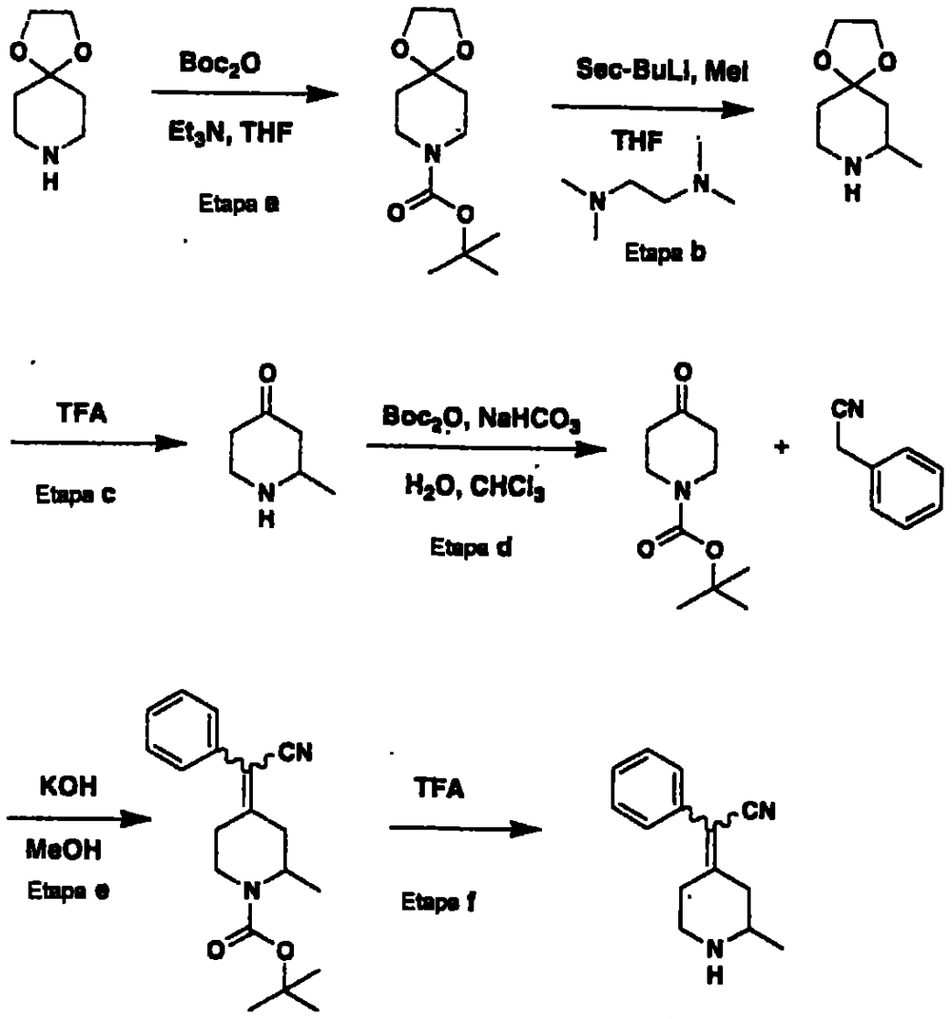
361

automatizado Shimadzu.

Método I-G: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura



Ejemplo de Método - Preparación del intermediario H-W-x



362

etapa a

Una solución de bicarbonato di-terc-butílico (80 g) en THF (200 ml), se agregó gota a gota en una solución de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (50 g) y trietilamina (66.8 ml) en THF (500 ml) durante una hora. Después, la reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante tres horas, los solventes se removieron bajo vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (600 ml) y la solución orgánica resultante se lavó posteriormente con agua (300 ml), $NaHCO_3$ al 5% (300 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó luego sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el producto crudo (93 g) que se llevó a cabo en la etapa b sin purificación.

etapa b

El sec-butil litio (1.3 M en ciclohexano, 168 ml) se le agregó en una solución del producto crudo obtenido en la etapa a y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (55.3 ml) en THF (1000 ml) gota a gota a -78°C durante dos horas, t el MeI (43 ml) se le agregó cuatro horas después a esta temperatura. Después, la reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante 12 horas, se apagó con agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 500 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado (42 g).

363

etapa c

El TFA (132 ml) se agregó al producto (27 g) obtenido en la etapa b a 0°C, seguido por la adición de agua (3 ml). La mezcla de reacción se calentó luego hasta reflujo durante 2.5 horas. Después de que los solventes se removieron bajo vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y éter (60 ml). La suspensión se dejó en el congelador durante dos horas. Y la filtración final dio la 2-metil-4-piperidona (16.5 g).

etapa d

Una mezcla de 2-metil-4-piperidona (16.3 g), $NaHCO_3$ (9.5 g) y bicarbonato di-terc-butílico (17.4 g) en agua (50 ml) y $CHCl_3$ (125 ml) se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Luego se agregaron 40 ml de agua y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CHCb (4 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para proporcionar la N-Boc-2-metil-4-piperidona (13.3 g).

etapa e

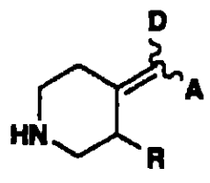
El cianuro de bencilo (2.75 g) y N-Boc-2-metil-4-piperidona (5 g) se agregaron en una solución de KOH (3.52 g) en MeOH (23 ml) y la mezcla se agitó a 65°C durante 4.5

horas. Luego, los solventes se removieron bajo vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con agua y se concentró para dar otro residuo que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para proporcionar los productos deseados (5.5 g).

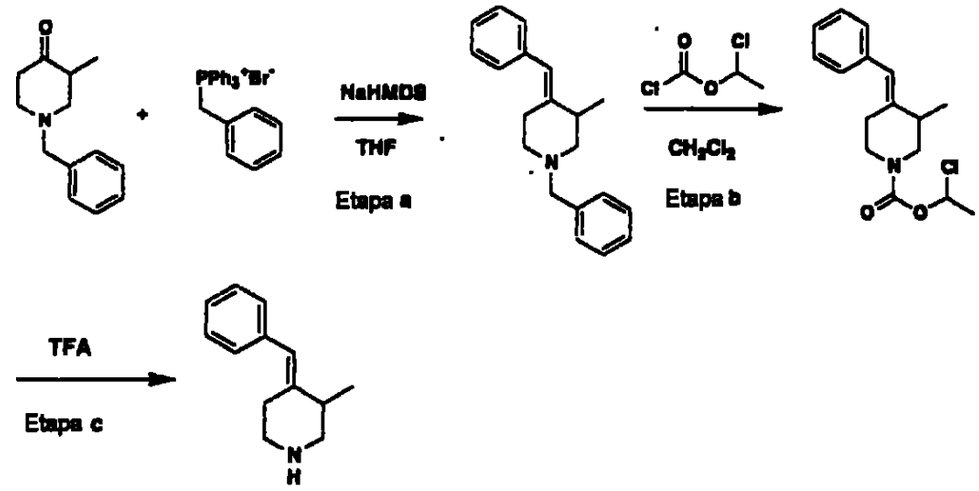
etapa f

A una solución agitada del producto (5.5 g) obtenido en la etapa e en cloruro de metileno (40 ml), se le agregó TFA (17.6 ml) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante dos horas antes de remover los solventes bajo vacío. El residuo se dividió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Después de ajustar el pH hasta 10, la capa acuosa se extrajo por EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar el producto deseado (2.7 g), que se llevó a la siguiente etapa con purificación.

Método I-H: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura



Ejemplo de Método 8-Preparación del intermediario H-W-y



etapa a

El NaHMDS (1M en THF, 6.4 ml) se le agregó en una solución de 1-bencil-3-metil-4-piperidona (1 g) y bromuro de bencil trifenilfosfonio (2.56 g) en THF a temperatura ambiente, y la reacción se calentó hasta reflujo durante 12 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregaron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas orgánica y acuosa se separaron luego y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar un residuo que se llevó a la siguiente etapa con purificación.

etapa b

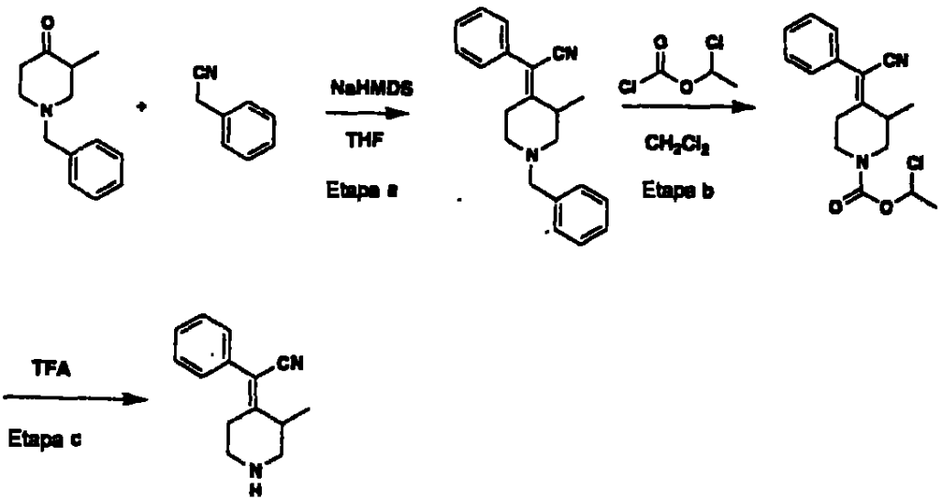
El residuo (200 mg) obtenido de la etapa previa se disolvió en una solución de 1-cloroetilcloroformiato (1 ml)

en cloruro de metileno (20 ml), y la reacción se puso a reflujo durante 12 horas. La remoción de los solventes bajo vacío proporcionó un residuo.

etapa c

El residuo obtenido en la etapa b se disolvió en TFA (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se mantuvo agitando durante 12 horas. La concentración posterior bajo vacío proporcionó un residuo que se usó en las siguientes reacciones sin purificación.

Ejemplo de Método 9-Preparación del intermediario H-W-z



etapa a

El NaHMDS (1M in THF, 6.4 ml) se le agregó en una solución de 1-bencil-3-metil-4-piperidona (1 g) y cianuro de bencilo (0.68 ml) y la reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 12 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, el agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) se agregaron. Las capas orgánica y acuosa se separaron luego y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar un residuo que se llevó a la siguiente etapa con purificación.

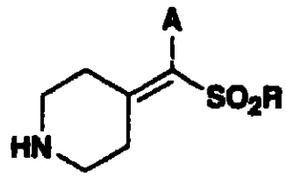
etapa b

El residuo (200 mg) obtenido de la etapa previa se disolvió en una solución de 1-cloroetilcloroformiato (1 ml) en cloruro de metileno (20 ml), y la reacción se puso a reflujo durante 12 horas. La remoción de los solventes bajo vacío proporcionó un residuo.

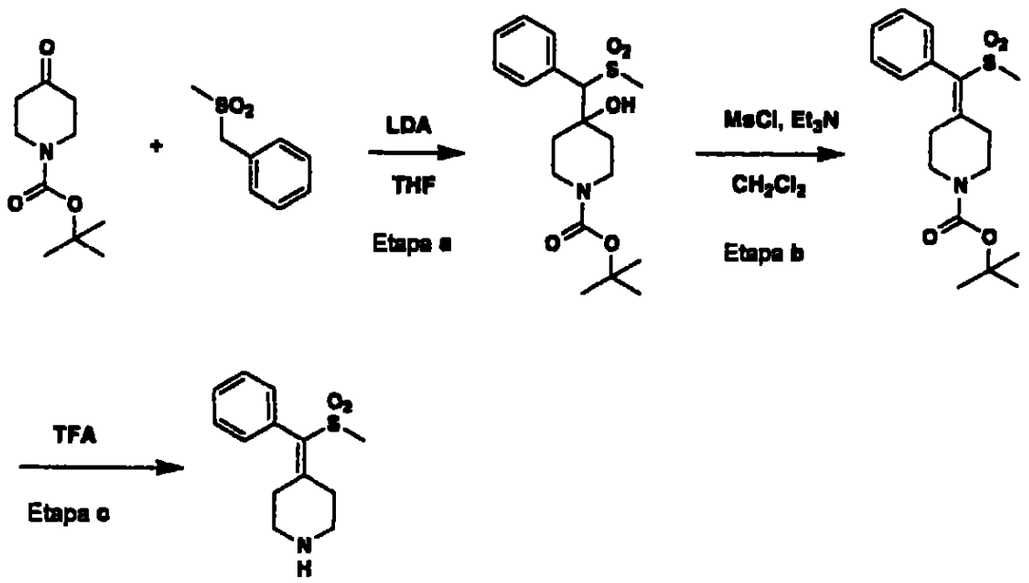
etapa c

El residuo obtenido en etapa b se disolvió en TFA (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se mantuvo agitando durante 12 horas. La concentración posterior bajo vacío proporcionó un residuo que se usó en las siguientes reacciones sin purificación.

Método I-I: Preparación de los intermediarios con la siguiente sub-estructura



Ejemplo de Método 10 - Preparación del intermediario R-W-004



etapa a

Una solución de LDA (2M en THF, 13.8 ml) en THF (20 ml), se agregó gota a gota a una solución de bencil metil sulfona (4.27 g) en THF (25 ml) a -30°C. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante una hora antes de agregar la N-Boc-4-piperidona (5 g) en THF (20 ml) gota a gota. Después de una y media hora, la reacción se apagó con HCl 1N (28 ml). La solución se extrajo con éter (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para proporcionar un residuo que se usó en la etapa b sin purificación.

Etapa b

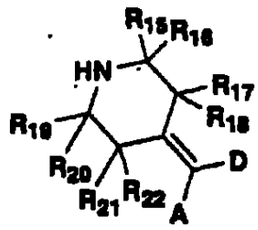
El MsCl (8 ml) se agregó a una solución enfriada en hielo del residuo obtenido en etapa a y trietilamina (20 ml) en cloruro de metileno (150 ml) durante 15 minutos. La reacción se calentó luego hasta reflujo durante tres horas. Después de que los solventees se removieron bajo vacío, se agregó ua solución de NaHC03 saturado (150 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (3.1 g).

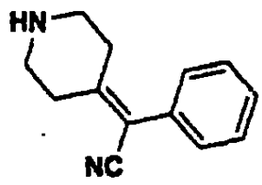
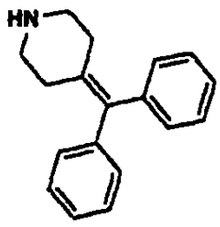
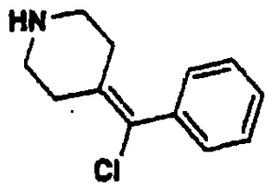
etapa c

El producto obtenido en etapa b (2 g) se disolvió en TFA (10 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante una hora. Después de que los solventees se removieron bajo vacío, se agregó solución de NaHCO3 saturado para ajustar el pH hasta 8. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Después de que el pH de la solución de agua se ajustó hasta 10, la capa acuosa se extrajo además con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para proporcionar un residuo (1.4 g) que se usó en las siguientes reacciones sin purificación.

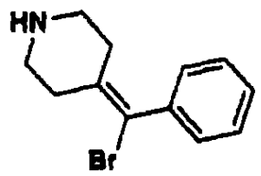
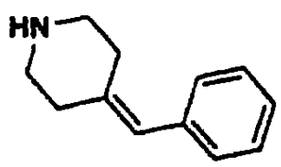
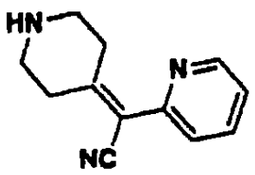
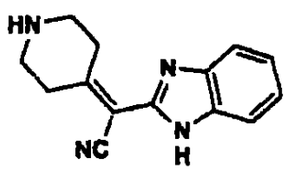
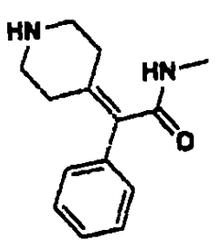
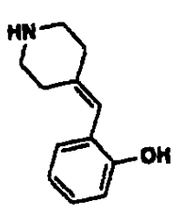
370

Caracterización de los intermediarios con la siguiente sub-estructura:

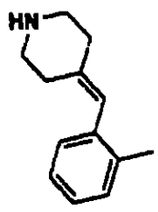
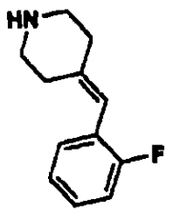
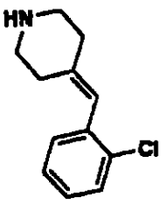
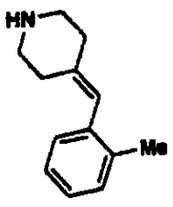
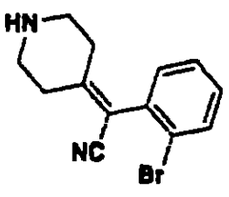
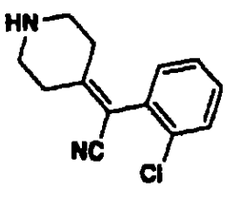


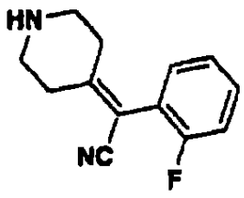
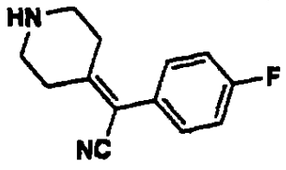
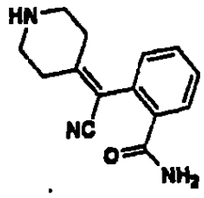
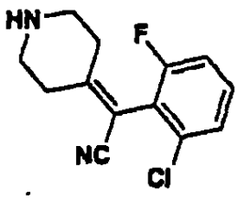
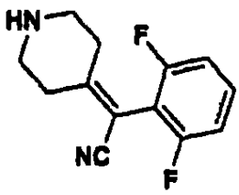
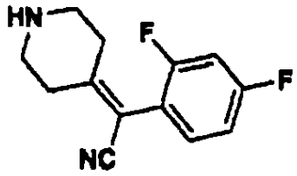
Compuesto Número	estructura	Método usado	EM(M+H)$^+$ Calculado	EM(M+H)$^+$ Observ. y Tiempo de retención
H-W-a		I-A	199.12	199.15 Tr=0.88 min (columna C)
H-W-b		I-B	250.16	250.27 Tr=1.35 min (columna C)
H-W-c		I-C	208.09	208.19 Tr=1.34 min (columna C)

371

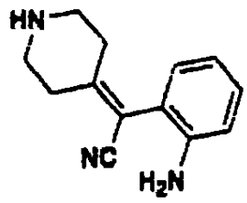
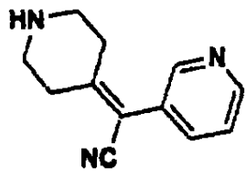
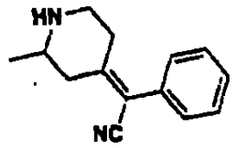
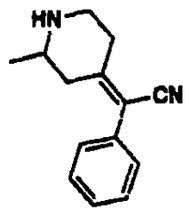
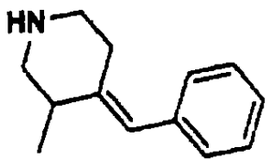
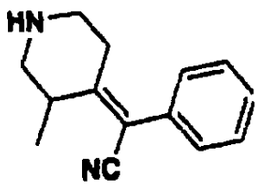
H-W-d		I-D	252.04	252.15 Tr=1.31 min (columna C)
H-W-e		*		
H-W-f		I-A	200.12	200.11 Tr=0.41 min (columna L)
H-W-g		I-A	239.13	239.11 Tr=0.60 min (columna L)
H-W-h		I-A (LDA usada como base)	231.15	231.15 Tr=0.71 min (columna L)
H-W-i		I-C	190.12	190.13 Tr=0.80 min (columna L)

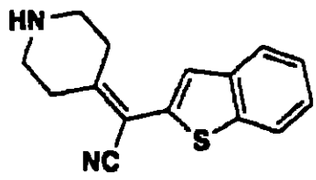
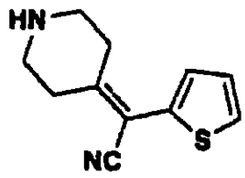
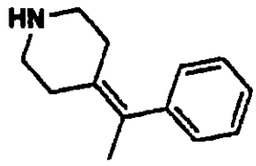
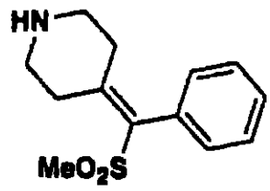
372

H-W-j		I-C o I-F	188.14	188.18 Tr=1.18 min (columna L)
H-W-k		I-F	192.12	192.17 Tr=1.03 min (columna L)
H-W-l		I-F	208.09	208.13 Tr=1.18 min (columna L)
H-W-m		I-C o I-F	188.14	188.16 Tr=1.17 min (columna L)
H-W-n		I-A	277.03	277.06 Tr=1.01 min (columna L)
H-W-o		I-A	233.08	233.10 Tr=0.97 min (columna L)

H-W-p		I-A	217.11	217.14 Tr=0.76 min (columna L)
H-W-q		I-A	217.11	217.14 Tr=0.89 min (columna L)
H-W-r		I-A	242.13	242.16 Tr=0.51 min (columna L)
H-W-s		I-A	251.08	251.07 Tr=0.93 min (columna L)
H-W-t		I-A	235.10	235.11 Tr=0.71 min (columna L)
H-W-u		I-A	235.10	235.11 Tr=0.91 min (columna L)

374

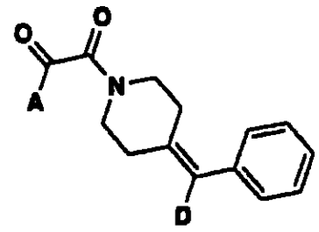
H-W-v		I-A	214.13	214.16 Tr=0.50 min (columna L)
H-W-w		I-A	200.12	200.20 Tr=0.38 min (columna L)
H-W-x	 y 	I-G	213.14	213.24 Tr=0.83 min (columna M)
H-W-y		I-H	188.14	188.12 Tr=1.15 min (columna L)
H-W-z		I-H	213.14	213.14 Tr=0.97 min (columna L)

H-W-001		I-A	255.10	255.09 Tr=1.13 min (columna L)
H-W-002		I-A	205.08	205.12 Tr=0.74 min (columna L)
H-W-003		I-E	188.14	188.38 Tr=1.53 min (columna G)
H-W-004		I-I	252.11	252.20 Tr=0.53 min (columna M)

*El compuesto se preparó al remover el grupo protector tBoc de la N-BOC-4-FENILMETILEN PIPERIDINA comercialmente disponible que puede adquirirse de Arch Corporation, New Brunswick, NJ. Alternativamente, la preparación de ya sea la base libre o la sal de clorohidrato se ha descrito en la literatura de patente: Base libre: Fujita, Kazushi; Murata, Shinobu; Kawakami, Hajime. 1999, JP 11001481 A2

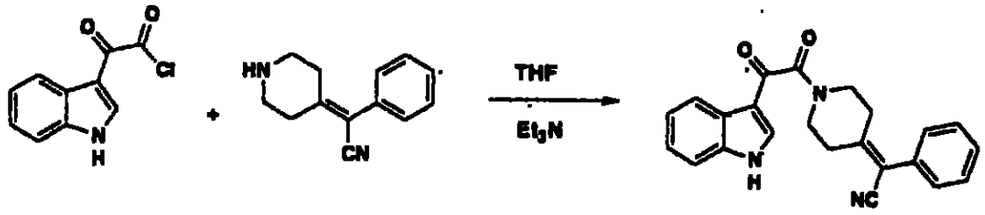
Sal del clorohidrato: Kato, Kaneyoshi; Terauchi, Jun; Suzuki, Nobuhiro; Takekawa, Shiro. Sol. Int. PCT (2001), WO 0125228 A1.

B. Procedimiento general para la preparación de los productos finales con la siguiente sub-estructura:



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

Ejemplo 1 - Preparación de compuesto I-a



I-a

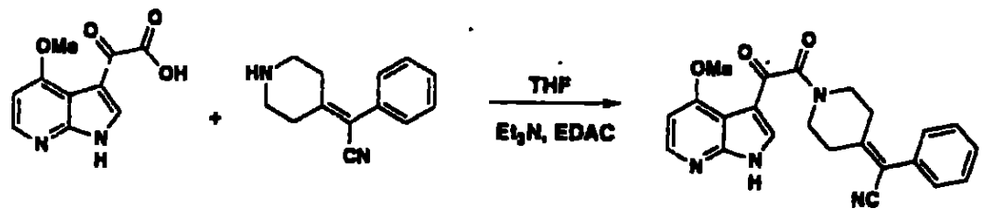
El intermediario H-W-a (160 mg, crudo) y cloruro de indol-3-glioxililo (100 mg) se disolvió en una solución mezclada de THF (10 ml) y trietilamina (1 ml). Después de que la reacción se agitó durante 11 horas, los solventes se

377

removieron bajo vacío y el residuo se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para dar el compuesto I-a (6.3 mg).

Método F-B: Preparación de las estructuras en la reivindicación I a partir del ácido

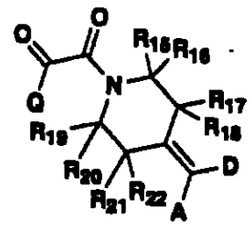
Ejemplo 2 - Preparación de compuesto I-b

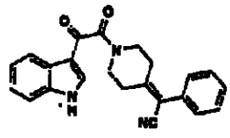
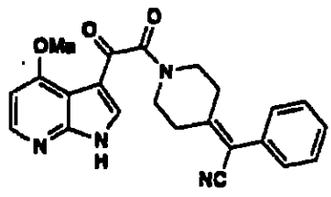


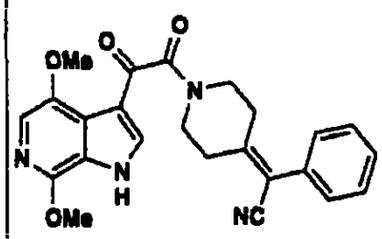
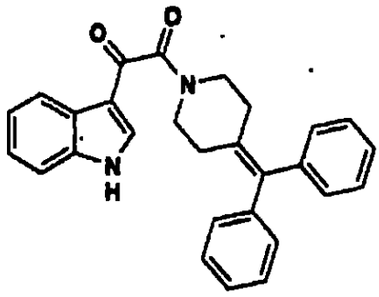
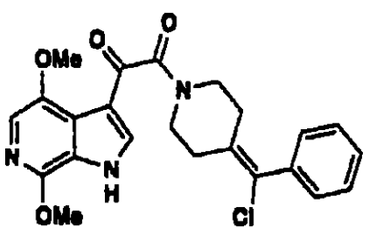
I-b

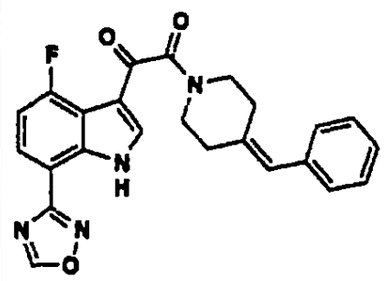
El intermediario H-W-a (235 mg, crudo), ácido 7-azaindol-3-glioxílico (200 mg, Wang et al, U.S. 6476034 (WO 01/62255) referencia 94) y EDAC (280 mg), se disolvieron en una solución mezclada de THF (10 ml) y trietilamina (1 ml). Después de que la reacción se agitó durante 11 horas, los solventes se removieron bajo vacío y el residuo se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para dar el compuesto I-b (2.9 mg).

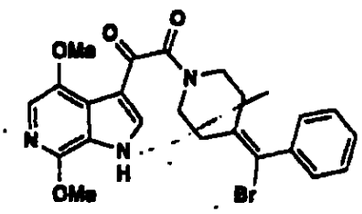
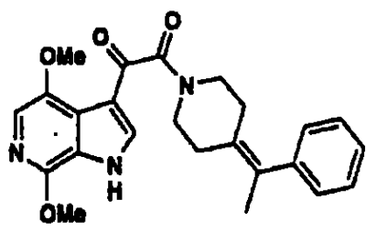
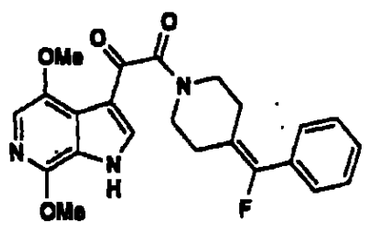
Caracterización de los compuestos finales de la fórmula I con la siguiente fórmula:

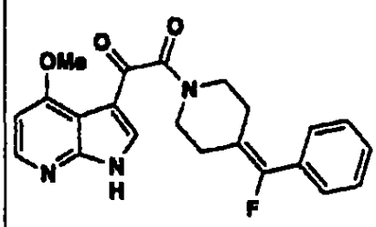
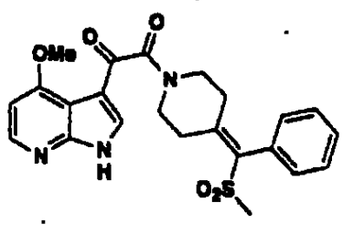
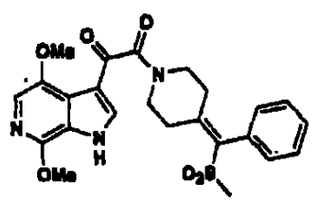
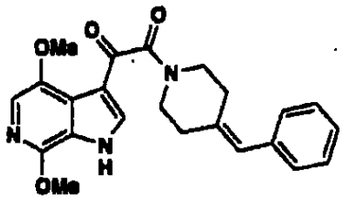


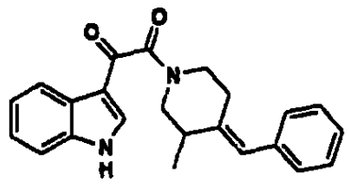
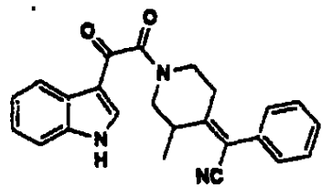
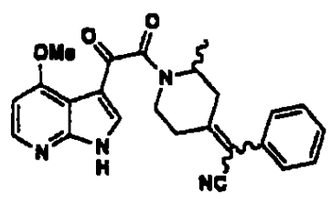
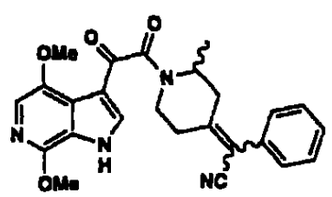
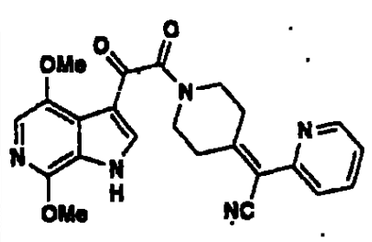
Comp. Número	Estructura	Método usado	EM (M+H)⁺ Calc.	EM (M+H)⁺ Observ. Y Tiempo de retención y RMN
Ia Ejemplo 1		F-A	370.16	370.33 min Tr=1.63 min (columna C)
Ib Ejemplo 2		F-B	401.16	401.23 Tr=1.40 min (columna K) ^{1}H RMN (500 Mhz, CD_3OD) δ8.46 (m, 2H), 7.44 (m, 5H), 6.90 (m, 1H), 3.95 (s, 1.5H), 3.93 (s, 1.5H), 3.81 (t, 1H, J=5.5 Hz), 3.64, (t, 1H, J=5.5 Hz), 3.54 (t, 1H, J=5.5 Hz), 3.37 (t, 1H, J=5.5 Hz), 2.87 (t, 1H, J=5.5 Hz), 2.72 (t, 1H, J=5.5 Hz), 2.55 (t, 1H, J=6.0 Hz), 2.44 (t, 1H, J=5.5 Hz)

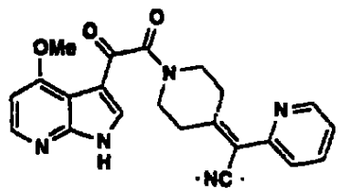
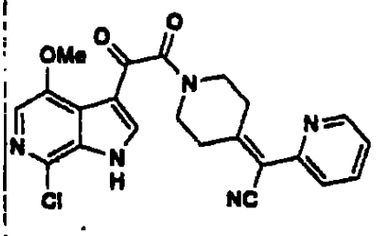
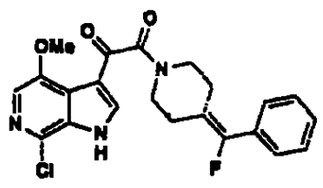
Ic Ejemplo 3		F-B	431.17	431.12 Tr=1.57 min (columna K)
Id Ejemplo 4		F-A	421.19	421.34 Tr=2.17 min (columna J) ^{1}H RMN (500 MHz,) δ8.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.37-7.08 (m, 12H), 3.68 (t, 2H, J=5.5 Hz), 3.40 (t, 2H, J=5.0 Hz), 2.40 (t, 2H, J=5.5 Hz), 2.24 (t, 2H, J=5.5 Hz)
Ie Ejemplo 5		F-B	440.14	440.10 Tr=1.82 min (columna L)

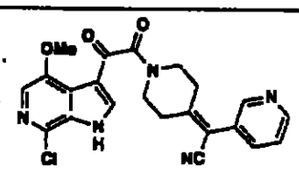
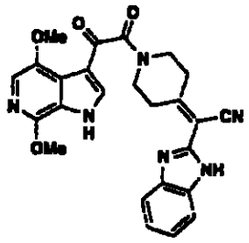
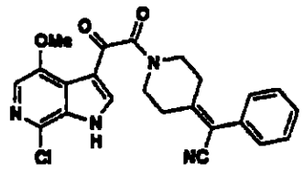
If Ejemplo 6		F-A (usó $^{i}Pr_2Net$, Iniciando%B=20, tiempo de gradiente= 8 min, relación de flujo = 40 ml/min, columna Xterre MSC-18 5 uM 30x100 mm)	431.44	431.09 Tr=2.53 min columna G tiempo de gradiente=3 min Relación de flujo=4 ml/min)

Ig Ejemplo 7		F-B	484.09	483.98 Tr=1.83 min (columna L)
Ih Ejemplo 8		F-B	420.19	420.17 Tr=1.74 min (columna G) ^{1}H RMN (500 Mhz, CD3OD) δ8.18 (ss, 1H), 7.24 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), 3.77-2.14 (m, 8H), 1.98 (ss, 3H)
Ii Ejemplo 9		F-B	424.17	424.11 Tr=1.69 min (columna G) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ8.42 (d, 1H, J=10.0 Hz), 7.31 (m, 6H), 4.37 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.76-2.38 (m, 8H)

Ij Ejemplo 10		F-B	394.16	394.12 Tr=1.50 min (columna G) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ8.50 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.39 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.80-2.40 (m, 8H)
Ik Ejemplo 11		F-B	454.14	454.09 Tr=1.50 min (columna L)
Il Ejemplo 12		F-B	484.15	454.21 Tr=1.19 min (columna L)
Im Ejemplo 13		F-B	406.18	406.28 Tr=1.69 min (columna L)

In Ejemplo 14		F-B	381.16 $(M+Na)^+$	381.47 Tr=1.97 min (columna C)
Io Ejemplo 15		F-B	406.15 $(M+Na)^+$	406.47 Tr=1.65 min (columna C)
Ip Ejemplo 16		F-B	415.18	415.12 Tr=1.38 min (columna L)
Iq Ejemplo 17		F-B	445.19	445.54 Tr=1.22 min (columna L)
Is Ejemplo 18		F-B	432.17	432.10 TR=1.10 min (columna G) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ8.62 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.78-2.71 (m, 8H)

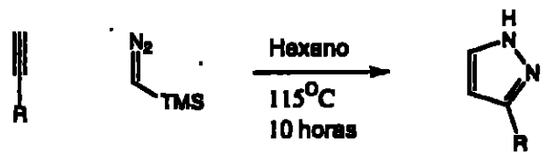
It Ejemplo 19		F-B	402.16	402.08 Tr=0.91 min (columna G)
Iu Ejemplo 20		F-B	436.12	436.07 Tr=1.16 min (columna G) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ8.67 (d, 1/2H, J=7.5Hz), 8.62 (d, 1/2H, J=7.5 Hz), 8.34 (s, 1/2H), 8.31 (s, 1/2H), 8.00 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.63 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97-2.73 (m, 8H)
Iv Ejemplo 21		F-B	428.12	428.05 Tr=1.72 min (columna G)

Iw Ejemplo 22		F-B	436.12	436.13 Tr=0.98 min (columna L)
Ix Ejemplo 23		F-B	471.18	471.48 Tr=1.18 min (columna C)
Iy Ejemplo 24		F-B	435.12	435.13 Tr=1.54 min (columna L)

Procedimientos Generales para la preparación de pirazoles

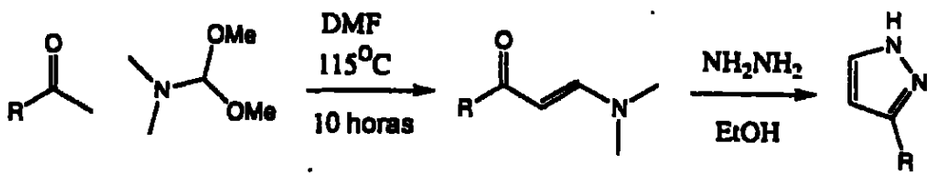
Los pirazoles 3-substituidos pueden prepararse por medio de las siguientes rutas:

Ruta *P-A*



El alquino (1 eq.) se disolvió en una solución 2M de diazometano (5-10 eq.) en hexano y la mezcla resultante se calentó hasta 110-115°C durante 12 horas. Después de que la reacción se apagó con MeOH, la remoción de los solventees proporcionó un residuo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

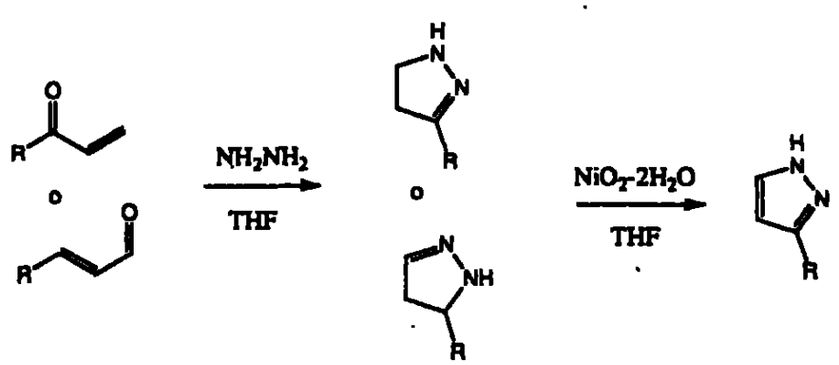
Ruta *P-B*



La metil cetona (1 eq.) se agregó en una solución de dimetoxi-DMF (5-10 eq.) en DMF y la mezcla resultante se calentó hasta 110-115°C durante 12 horas. Los solventes se removieron luego bajo vacío para proporcionar un residuo.

El residuo anterior se mezcló con hidrazina (5-10 eq.) en etanol y la reacción se mantuvo a reflujo durante 12 horas. La remoción de los solventes in vacuo dio un residuo, que se llevó en reacciones adicionales sin purificación.

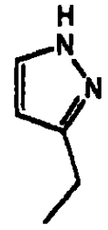
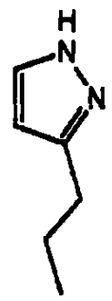
Ruta *P-C*

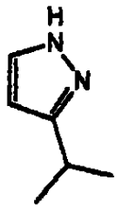
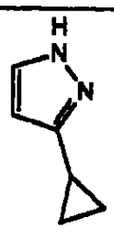
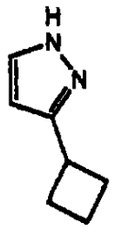
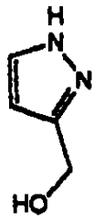


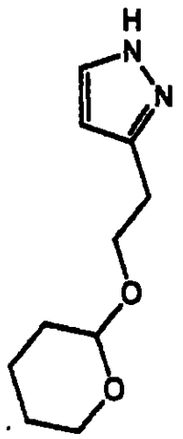
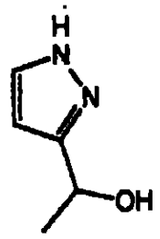
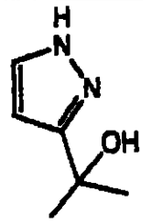
La hidrazina (10-20 eq.) se agregó en una solución de alquenona o alquenal (1 eq.) en THF y la mezcla resultante se calentó hasta 110-115°C durante 12 horas. Después de que

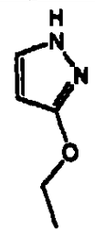
la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó luego un exceso de NiO2-2H2O (5-10 eq.) en la mezcla de reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los materiales insolubles se filtraron después y se concentraron bajo vacío para proporcionar un residuo que se usó en las reacciones adicionales sin purificación.

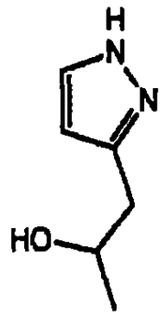
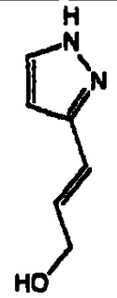
Tabla XX Preparación de pirazoles

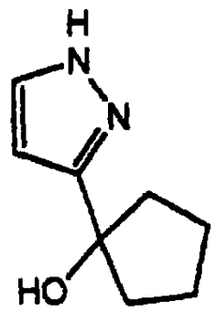
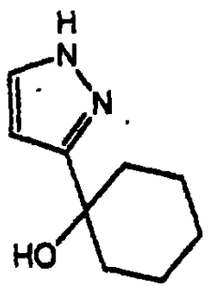
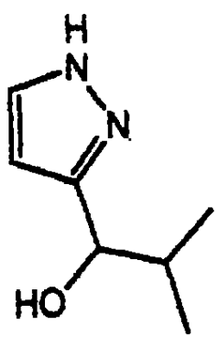
Compuesto	Estructura	Usó de método	CLAR T_r (columna EM $(M+H)^+$ o $(M+Na)^+$
Pirazolo-001		P-A	0.35 min (columna L)
Pirazolo-002.		P-A	0.59 min (columna L)

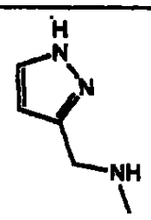
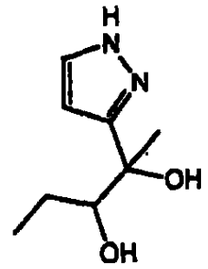
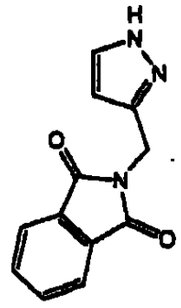
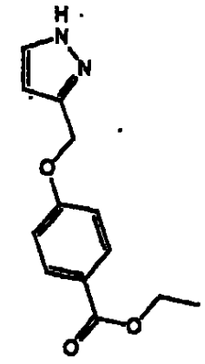
Pirazolo-003		P-A	1.07 min (columna L) /EM ($M+H^+$: Calc. 139.12 Encontrado 139.18
Pirazolo-004		P-A, P-B, P-C	0.53 min (columna L)
Pirazolo-005		P-B	0.48 min (columna L)
Pirazolo-006		P-A	0.63 min (columna L)
Pirazolo-007		P-A	0.21 min (columna G)

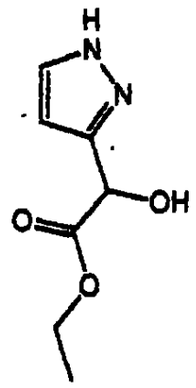
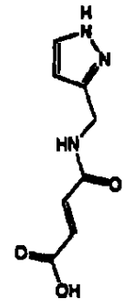
Pirazolo-008		P-A	0.81 min (columna L) /EM $(M+H)^+$: Calc. 197.13 Encontrado 197.18
Pirazolo-009		P-A	
Pirazolo-010		P-A	0.34 min (columna L)
Pirazolo-011		P-A	0.47 min (columna L) /EM $(M+H)^+$: Calc. 155.08 Encontrado 155.06

Pirazolo-012		P-A	0.38 min (columna G)
Pirazolo-013		P-A	
Pirazolo-014		P-A	
Pirazolo-015		P-A	0.26 min (columna L) /EM $(M+Na)^+$: Calc. 149.07 Encontrado 149.11

Pirazolo-016		P-A	0.31 min (columna L) /EM $(M+H)^+$: Calc. 141.10 Encontrado 141.17
Pirazolo-017		P-A	0.27 min (columna L) /EM $(M+Na)^+$: Calc. 149.07 Encontrado 149.13
Pirazolo-018		P-A	0.22 min (columna L)

Pirazolo-019		P-A	0.61 min (columna L) /EM $(M+Na)^+$: Calc. 175.08 Encontrado 175.14
Pirazolo-020		P-A	0.79 min (columna L) /EM $(M+Na)^+$: Calc. 189.10 Encontrado 189.17
Pirazolo-021		P-A	0.59 min (columna L) /EM $(M+H)^+$: Calc. 141.10 Encontrado 141.18

Pirazolo-022		P-A	0.22 (columna L)
Pirazolo-023		P-A	0.34 min (columna L) /EM $(M+Na)^+$: Calc. 193.10 Encontrado 193.14
Pirazolo-024		P-A	1.05 min (columna L) EM/ $(M+H)^+$: Calc. 228.08 Encontrado 228.14
Pirazolo-025		P-A	1.43 min (columna G) /EM $(M+H)^+$: Calc. 247.11 Encontrado 247.18

Pirazolo-026		P-A	0.25 min (columna G)
Pirazolo-027		P-A	0.36 min (columna G) /EM (M+H)$^+$: Calc. 171.08 Encontrado 171.13
Pirazolo-028		P-A	0.93 min (columna G)
Pirazolo-029		P-A	0.29 min (columna G) /EM (M+H)$^+$: Calc. 155.08 Encontrado 155.14

Procedimiento general para reticular N-nitrógeno de heterociclos que contienen N (por ejemplo, triazol, pirazol e imidazol, etc) con Haluros de Azaindol o Indol

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

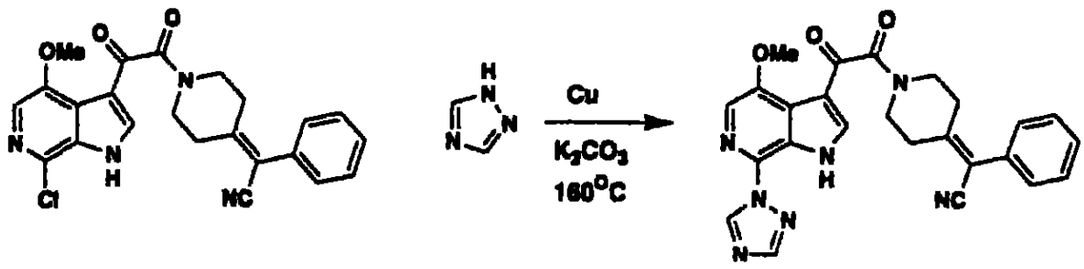
Se combinaron el indol o haluro de azaindol (30 mg, 1 eq.), triazol o pirazol o imidazol (3 - 20 eq.), Cu (0.1 - 1 eq.) y K_2CO_3 (2 - 5 eq.) en un tubo sellado que se desgasificó antes de sellar. La mezcla se calentó hasta 160°C durante 4 - 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agregó con MeOH (14 ml) y diclorometano (7 ml). Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para proporcionar el compuesto deseado.

Método G-B: Para heterociclos que contienen N con puntos de fusión inferiores o superiores a o igual a 160°C

El pirazol substituido, imidazol or triazol (> 3 eq.) se mezclaron con un exceso de HMDS (> o = 10 eq.) o TMS-Cl (> o = 10 eq.). Después de que la mezcla resultante se calentó hasta 140°C durante 4 - 16 horas, el HMDS o TMS-Cl se

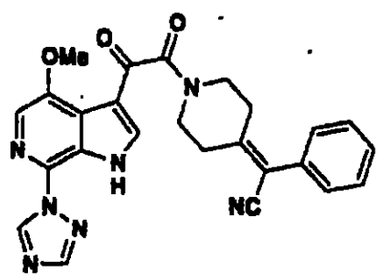
removió in vacuo y el residuo se combinó con haluro de indol o azaindol, bajo la condición descrita en el Método G-A para proporcionar los productos deseados.

Ejemplo 25 Preparación del Producto I-N-001



El Compuesto Iy 100 mg), triazol (470 mg), Cu (28 mg.) y K_2CO_3 (60 mg), se combinaron en un tubo sellado que se desgasificó antes de sellar. La mezcla se calentó hasta 160°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agregó con MeOH (30 ml) y diclorometano (20 ml). Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para proporcionar el compuesto deseado I-N-001 (18 mg).

Caracterización de los compuestos finales de la fórmula I:

Comp. Número	Estructura	Método usado	EM $(M+H)^+$ Calc.	EM $(M+H)^-$ Observ. Y Tiempo de retención y RMN
I-N-001		G-A	468.18	468.41 Tr=1.74 min (columna G) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.35 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J=8.00 Hz), 7.42 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.95-2.56 (m, 8H)

Procedimientos Generales para reticular Agentes de Estaño o Borónico con Haluros de Azaindol o Indol (WO-02/062423 publicada el 15 de agosto de 2003)

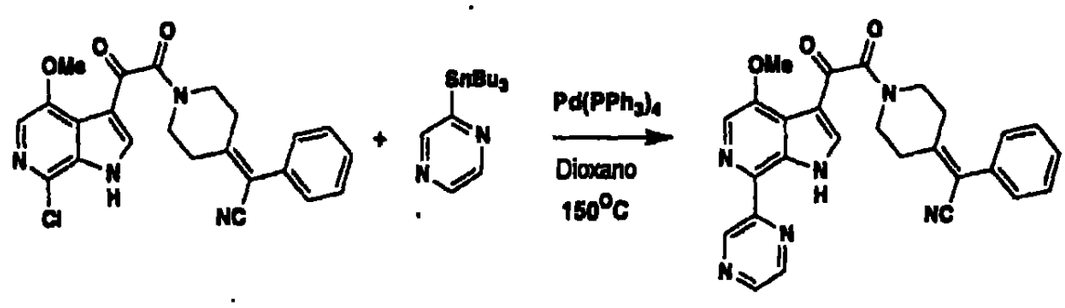
Todos los agentes de estaño o borónicos descritos en WO-02/062423 y sus solicitudes de continuación en parte,

se aplican en la construcción de la Fórmula I definida en esta solicitud.

Acoplamiento con agentes de Estaño:

A un tubo sellado, el haluro de indol o azaindol (20 mg, 1 eq.), agente de estanilo (1 - 2 eq.) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0.1-1 eq.) se combinaron en 1.5 ml de dioxano. La reacción se calentó a 110-170°C durante 4 - 16 horas (se requiere un tiempo mucho más corto cuando la reacción se corre en un reactor de microondas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en 5 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). El extracto combinado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 26 Preparación del Ejemplo I-C-001

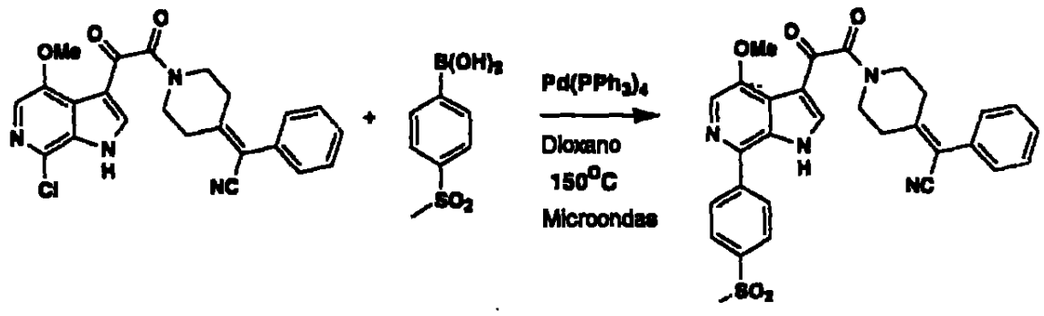


A un tubo sellado, el compuesto Iy (41 mg), tri-butilestaño pirazina (55 mg) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0.3 eq.) se combinaron en 3 ml de dioxano. La reacción se calentó a 150°C durante 5 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en 5 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 5 mL). El extracto combinado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para dar el compuesto deseado I-C-001 (6 mg).

Acoplamiento con ácidos borónicos

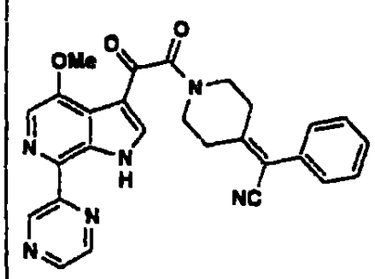
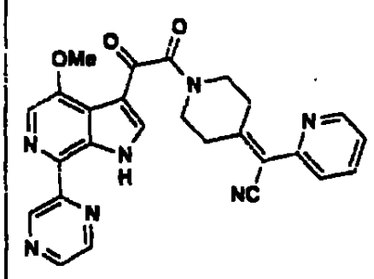
A un tubo sellado, el haluro de indol o azaindol (20 mg, 1 eq.), ácido borónico (1-5 eq.), $Pd(Ph_3P)_4$ (0.1 - 1 eq.) y K_2CO_3 (2 - 5 eq.) se combinaron en 1.5 ml de DMF o dioxano con o sin 1.5 ml de agua. La reacción se calentó a 110-170°C durante 4 - 16 horas (se requiere un tiempo mucho más corto cuando la reacción se corre en un reactor de microondas). Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en 20 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). El extracto combinado se concentró para dar un residuo que se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para dar el producto deseado.

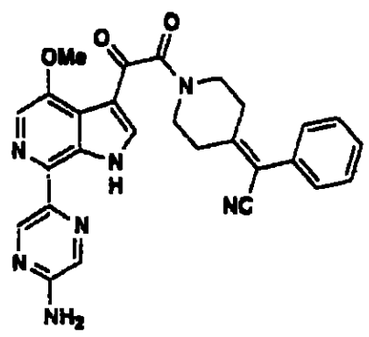
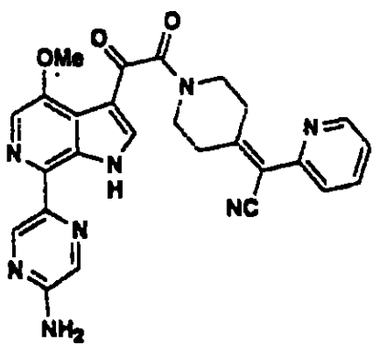
Ejemplo 32 Preparación del Ejemplo I-C-007

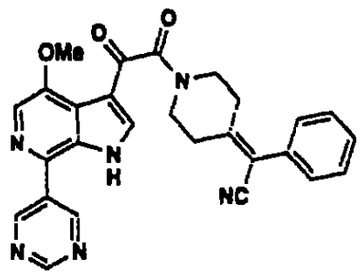
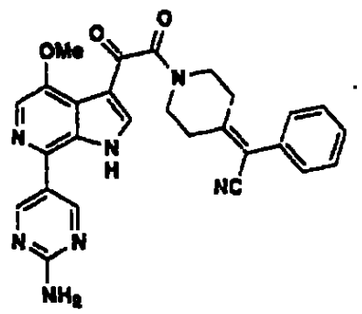
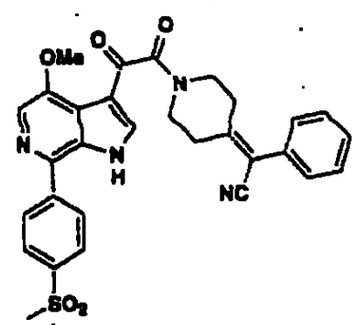


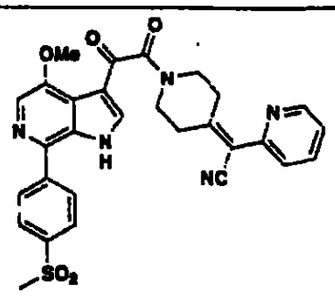
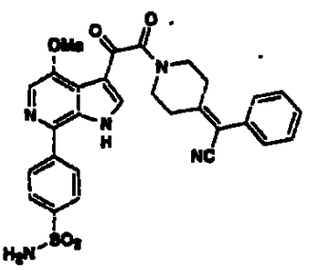
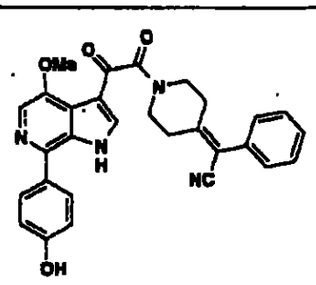
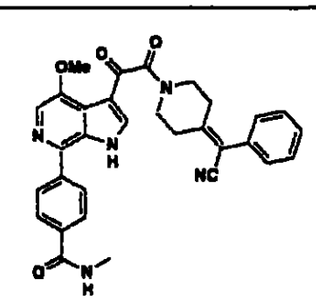
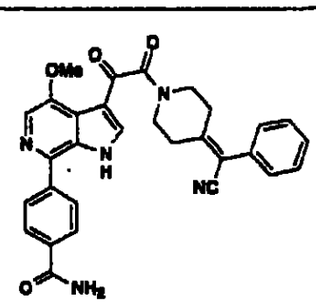
A un tubo sellado, el compuesto Iy(30 mg), ácido 4-metilsulfonilfenil borónico (42 mg) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0.3 eq.), se combinaron en 3 ml de dioxano. La reacción se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 20 minutos. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en 20 ml de agua. La solución se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). El extracto combinado se concentró para dar un residuo que se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para dar el producto deseado I-C-007 (5 mg).

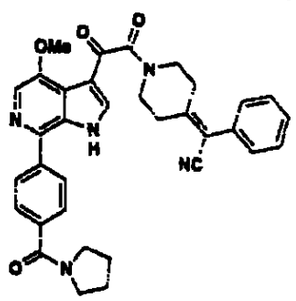
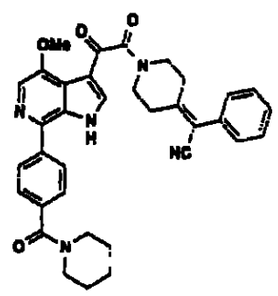
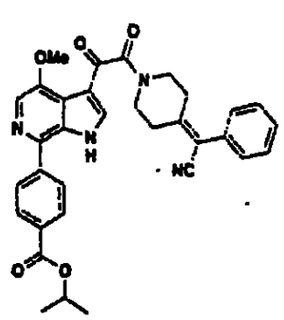
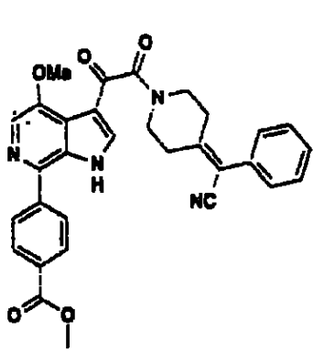
Caracterización de los compuestos finales de la fórmula I:

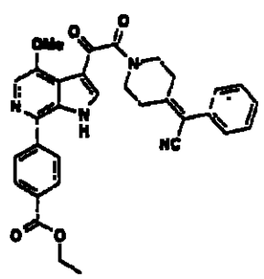
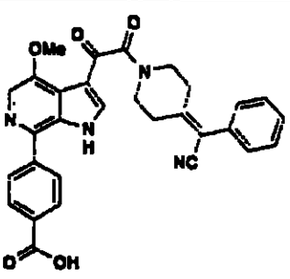
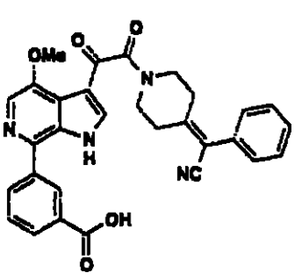
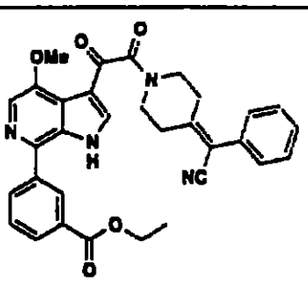
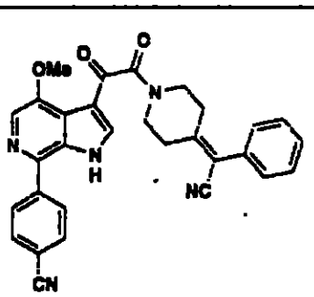
Comp. Número	Estructura	EM $(M+H)^+$ Calc.	EM $(M+H)^+$ Observ. Y Tiempo de retención y RMN
I-C-001 Ejemplo 26		479.18	479.21 Tr=1.56 min (columna G) ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (d, 1H, J=6.5 Hz), 8.58 (m, 2H), 8.20 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.13 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.30 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 3.96-2.60 (m, 8H)
I-C-002 Ejemplo 27		480.18	480.14 Tr=1.25 min (columna G) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.63 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.10-2.70 (m, 8H)

I-C-003 Ejemplo 28		494.19	494.50 Tr=1.38 min (columna C) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98-2.79 (m, 8H)
I-C-004 Ejemplo 29		495.18	495.41 Tr= 1.20 min (columna J) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98-2.79 (m, 8H)

I-C-005 Ejemplo 30		479.18	479.49 Tr=1.33 min (columna C) ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98-2.79 (m, 8H)
I-C-006 Ejemplo 31		494.19	494.46 Tr= 1.29 min (columna C)
I-C-007 Ejemplo 32		555.17	555.21 Tr=1.34 min (columna C)

I-C-008 Ejemplo 33		556.17	556.18 Tr=0.99 min (columna G)
I-C-009 Ejemplo 34		556.17	556.50 Tr=1.27 min (columna C)
I-C-010 Ejemplo 35		493.19	493.53 Tr=1.29 min (columna C)
I-C-011 Ejemplo 36		534.12	534.57 Tr=1.31 min (columna C)
I-C-012 Ejemplo 37		520.20	520.33 Tr=520.33 min (columna L)

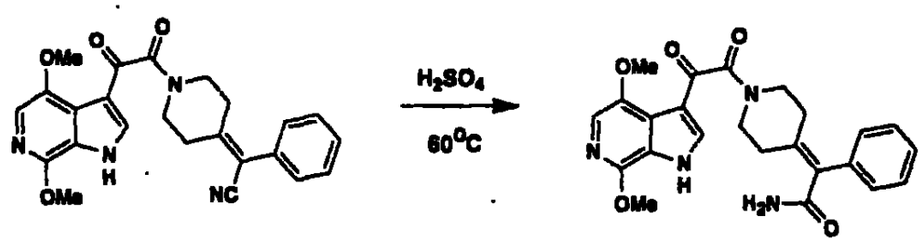
I-C-013 Ejemplo 38		574.25	574.30 Tr=1.41 min (columna L)
I-C-014 Ejemplo 39		588.26	588.38 Tr=1.46 min (columna L)
I-C-015 Ejemplo 40		563.23	563.31 Tr=1.53 min (columna L)
I-C-016 Ejemplo 41		535.20	535.58 Tr=1.42 min (columna C)

I-C-017 Ejemplo 42		549.21	549.27 Tr=1.51 min (columna L)
I-C-018 Ejemplo 43		521.18	521.51 Tr=1.36 min (columna C)
I-C-019 Ejemplo 44		521.18	521.22 Tr=1.34 min (columna L)
I-C-020 Ejemplo 45		549.21	549.48 Tr=1.74 min (columna C)
I-C-021 Ejemplo 46		502.19	502.20 Tr=1.37 min (columna L)

Procedimiento general para la hidrólisis de CN para amida

El derivado de nitrilo (40 mg) se disolvió en 0.1 ml de H_2SO_4 concentrado y la reacción se calentó hasta 40 - 100°C durante 1 - 12 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y metanol (10 ml). La solución saturada de $NaHCO_3$ se agregó para ajustar el pH hasta 5. Luego, los solventees se removieron bajo vacío para dar un residuo que se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para proporcionar el compuesto deseado.

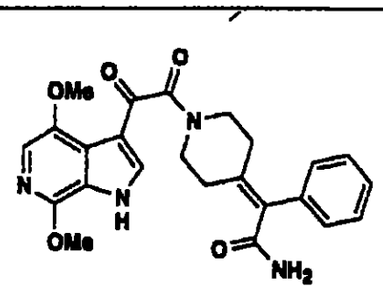
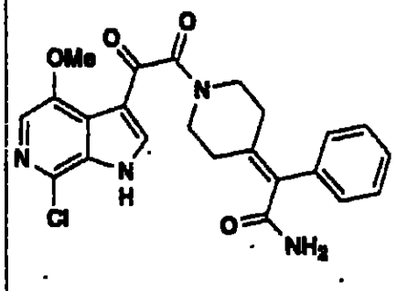
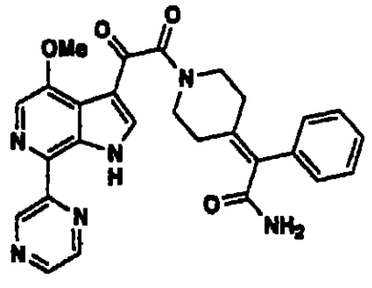
Ejemplo 47 Preparación de Ejemplo I-A-001



El compuesto Ic (40 mg) se disolvió en 0.1 ml de H_2SO_4 concentrado y la reacción se calentó to 60°C durante tres horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y metanol (10 ml). La solución saturada de $NaHCO_3$ se agregó para ajustar el pH hasta 5. Luego, los solventees se removieron bajo vacío para dar un residuo que se purificó usando el Sistema CLAR preparativo automatizado Shimadzu para proporcionar el

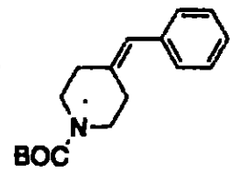
compuesto deseado I-A-001 (1.2 mg).

Caracterización de los compuestos finales de la fórmula I:

Comp. Número	Estructura	EM $(M+H)^+$ Calc.	EM $(M+H)^+$ Observ. Y Tiempo de retención y RMN
I-A-001 Ejemplo 47		449.18	449.52 Tr=1.31 min (columna C)
I-A-002 Ejemplo 48		453.13	453.14 Tr=1.32 min (columna G)
I-A-003 Ejemplo 49		497.19	497.23 Tr=1.39 min (columna G)

Síntesis de Intermediarios de Vinilpiperidina Adicionales

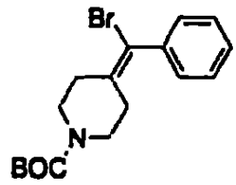
Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico:



A una suspensión de cloruro de benciltrifenilfosfonio (2.24 g, 5.76 mmol) se le agregó n-BuLi (2.3M en hexanos, 3.0 mL, 6.9 mmol) a 0°C. La mezcla se permitió que se agitara durante 30 minutos, después de cuyo tiempo se volvió una solución rojo profundo. A esto se le agregó N-Boc-4-piperidona (0.748 g, 6.05 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se apagó con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (X2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, (H_2O, salmuera) y se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/hexano-EtOAc, 4:1) para proporcionar el producto (1.41 g; 90%) como un líquido incoloro que se solidificó en reposo:

^1H rmn (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.29, (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 3.50 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.39 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.45 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.32 (app t, J=5.3, 5.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(1-Bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico:

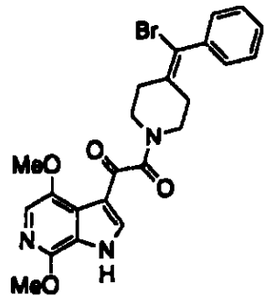


A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (30.0 g, 0.11 mol) en $CHCl_3$ (300 mL) que contiene K_2CO_3 (22.5 g, 0.16 mol), se le agregó una solución de Br_2 (5.9 mL, 0.16 mol) en $CHCl_3$ (50 mL) a 0°C durante 1 hora. La mezcla se permitió que se agitara durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH (300 mL) y una solución de NaOH (75 g, 1.88 mol) en H_2O (250 mL) se agregó lentamente, seguido por otros 100 mL de MeOH para mantener la homogeneidad. La mezcla se calentó a 40°C durante 4 horas y luego la mayoría del MeOH se removió in vacuo y la mezcla se extrajo con EtOAc (X3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/hexano-EtOAc, 4:1) para proporcionar el producto (36.2 g, 94%) como un sólido amarillo-anaranjado:

^{1}H rmn (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 3.56 (app t, J=5.9, 5.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.26 (t, J=5.9 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

Ejemplo 48a

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



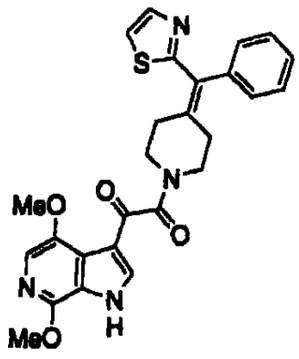
Una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico en HCl 4N-dioxano (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se removieron luego in vacuo y el residuo se disolvió en $CHCl_3$ (15 mL). A esta solución se le agregó ácido 4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il-oxoacético (0.906 g, 3.37 mmol) y base Hunig (2.40 mL, 13.8 mmol). Después de 5 minutos, el BOPCl (0.950 g, 3.73 mmol) se le agregó como un sólido y la mezcla se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se absorbió luego directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/EtOAc) para dar el compuesto del título (1.101 g, 71%) como un sólido amarillo:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.98 (d, J= 14.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J= 12.4, 3.0 Hz, 1H), 7.46-7.28 (m, 6H), 3.97 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).

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

Ejemplo 49a

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



Una mezcla de 1-[4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0.032 g, 0.066 mmol), 2-(tri-n-butilestanil)tiazol (0.025 g, 0.066 mmol) y dicloruro de bistrifenilfosfinpaladio (0.001 g, 1 mol%) en THF (4 mL), se calentó a 90°C en un tubo sellado bajo Ar durante 15 horas. La mezcla enfriada se diluyó luego con EtOAc, se lavó (KF 1M, salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar un aceite amarillo claro. La

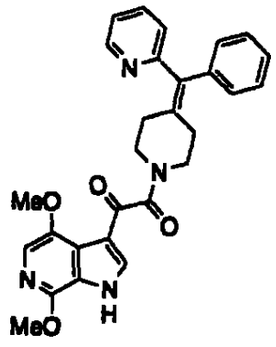
purificación por CLAR preparativa proporcionó el producto (0.011 g, 34%) como un sólido blanco:

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J= 3.5, 4.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 7.76 (d, J= 3.1 Hz, 0.5H), 7.44-7.19 (m, 7H), 4.02 (d, J= 4.6 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (app t, 1H), 3.73 (app t. 1H), 3.60 (app t, 1H), 3.47 (app t, 1H), 3.12 (app t, 1H), 3.03 (app t, 1H), 2.41 (app t, 1H), 2.32 (app t, 1H).

CLEM: m/e 489 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50

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



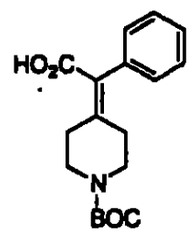
A una solución de 1-[4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0.030 g, 0.062 mmol), ácido piridin-3-borónico (0.011 g, 0.093 mmol) en 4 mL de DME, se le agregó carbonato de sodio 2M (0.12 mL, 0.24 mmol) y EtOH (1 mL), y la mezcla

resultante se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 minutos. A esta mezcla se le agregó $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.003 g, 5 mol%) y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 90°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtró luego (cartucho C-18 y filtro de 0.45 μm), el residuo se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó. La purificación del material residual por CLAR preparativa proporcionó el compuesto del título (0.011 g, 37%) como un sólido gris ligero:

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 2H), 8.00 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.46-7.18 (m, 6H), 7.12-7.06 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (q, J= 5.1, 5.5 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (m, 2H).

CLEM: m/e 483 $(M+H)^+$.

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(ácido 1-Fenilmetilen-1-carboxílico)-piperidin-1-carboxílico:



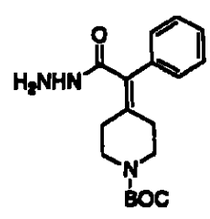
A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (6.85 g, 19.4 mmol) en 50 mL de THF seco se le agregó n-BuLi (1.8M en hexanos, 13.0 mL, 23.4 mmol) a -78°C bajo Ar. La mezcla se

permitió que se agitara durante 20 minutos, después de cuyo tiempo se burbujeó gas de CO_2 (secado previamente al pasarlo a través de un tubo de secado de $CaCl_2$) a través de la solución durante 30 minutos y luego se agregó un exceso grande de CO_2 sólido. La mezcla la mezcla se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente durante 12 horas y luego se apagó con NH_4Cl acuoso saturado y la fase acuosa se lavó con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó hasta alrededor de 2 con HCl al 10% y luego se extrajo con EtOAc (X3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/ hexano-EtOAc, 4:1) para proporcionar el producto (2.49 g, 40%) como un líquido incoloro que se solidificó en reposo:

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.54, (br s, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.88 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

CLEM: m/e 316 $(M-H)^-$.

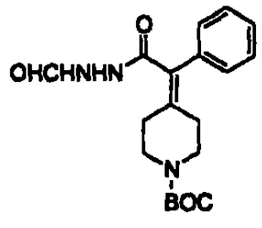
Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico:



Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(ácido 1-fenilmetilen-1-carboxílico)-piperidin-1-carboxílico (0.153 g, 0.481 mmol), EDCI (0.113 g, 0.590 mmol), y HOBt (g, 0.602 mmol) en DMF (3 mL), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y el hidrato de hidrazina (1.0 mL) se le agregó. La agitación continuó durante 12 horas y luego la mezcla se vació en agua y se extrajo con EtOAc (X3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, (H_2O X5, salmuera) y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar un aceite incoloro (147 mg, 92%):

CLEM: m/e 330 $(M-H)^-$.

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(N'-formil)carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico:

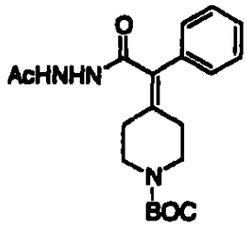


Preparado como por el ejemplo previo para dar el compuesto del título (52% de rendimiento) como una espuma incolora:

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10.09 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 3.46 (br m,

2H), 3.32 (br m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.16 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).
CLEM: m/e 358 $(M-H)^-$.

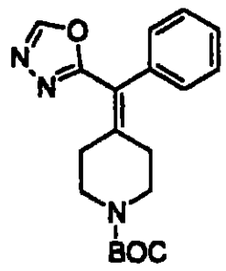
Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(N'-acetil)carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico:



Preparado como por el ejemplo previo para dar el compuesto del título (45% de rendimiento) como un aceite incoloro:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19-8.12 (m, 1H, br), 7.40-7.21 (m, 5H), 3.93 (s, 1H, br) 3.54 (dd, J= 5.3, 5.6 Hz, 2H), 3.39 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 2H), 2.81 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 2.08 s, 1H), 2.02, 2.01 (s, 3H), 1.45, 1.44 (s; 9H).
CLEM: m/e 372 $(M-H)^-$.

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[1-Fenilmetilen-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-carboxílico:

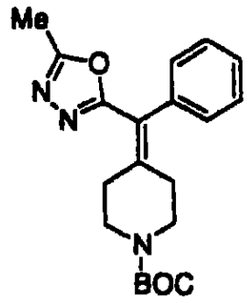


Método A: A una suspensión del éster terc-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-formil)carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico (0.106 g, 0.294 mmol) en CH_3CN (2 mL), se le agregó iPr_2NEt (0.30 mL, 1.7 mmol) y PPh_3 (0.137 g, 0.523 mmol), seguido después de 5 minutos por hexacloroetano (0.162 g, 0.685 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego el solvente se removió in vacuo y el residuo se dividió con EtOAc-H_2O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.050 g, 50%) como un sólido incoloro;

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 3 H), 7.18-7.16 (m, 2H), 3.59 (dd, J= 5.6, 5.8 Hz, 2H), 3.43 (dd, J= 5.5, 5.9 Hz, 2H), 2.91 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 2H), 2.31 (dd, J= 5.8, 5.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

CLEM: m/e 342 $(M+H)^+$.

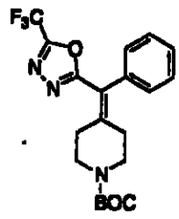
Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[1-Fenilmetilen-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-carboxílico:



Método B: A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico (0.056 g, 0.169 mmol) y iPr_2NEt (0.20 mL, 1.16 mmol) en CH_3CN (1 mL), se le agregó anhídrido acético (0.02 mL, 0.212 mmol) y la mezcla se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se le agregó luego PPh_3 (0.182 g, 0.694 mmol), seguido por hexacloroetano (0.093 g, 0.394 mmol). La mezcla se permitió que se agitara durante 12 horas y luego se trabajó y se purificó como en el Método A anterior para dar el compuesto del título (0.040 g, 64%)como un sólido incoloro:

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.34 (m, 3H), 7.39-7.23 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 2.85 (br m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (m, 2H).

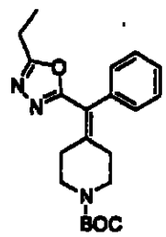
Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-carboxílico:



Preparado de conformidad con el método B para dar el compuesto del título (77% de rendimiento) como un sólido incoloro:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 3.61 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 6.1, 5.5 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 9.42 (s, 9H).

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-trifluorometil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-carboxílico:



Preparado de conformidad con el método B y purificado por cromatografía instantánea (SiO_2/EtOAc-hexano 1:1) para dar el compuesto del título (68% de rendimiento)

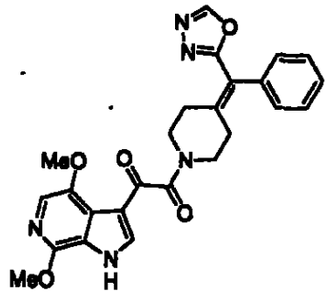
como un sólido incoloro:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.36 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 2H), 3.61 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (dd, J = 5.6, 6.0 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (dd, J = 5.5, 6.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

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

Ejemplo 51

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



Método General: Una solución del éster terc-butílico del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-crboxílico (0.050 g, 0.148 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL), se trató con TFA (0.25 mL). Después de agitar la mezcla durante 1 horas, el solvente se evaporó in vacuo y el residuo se disolvió en $CHCl_3$. A esta mezcla se le agregó ácido 4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-iloxoacético (0.044 g, 0.163 mmol), iPr_2NEt (0.10 mL, 0.57 mmol) y luego BOPCl (0.049 g, 0.193

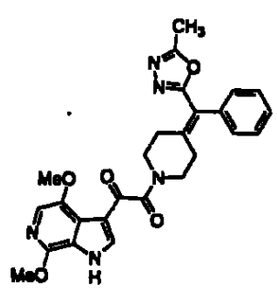
mmol). La mezcla se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 6 horas y luego el solvente se removió in vacuo. El residuo se dividió con EtOAc-H_2O, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.015 g, 21%) como un sólido incoloro:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (br s, 1H), 8.32, 8.28 (s, 1H), 7.96, 7.93 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 2H), 3.99, 3.98 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J= 5.2, 5.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, J= 5.3, 5.8 Hz, 1H), 3.09 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 3.02 (dd, J= 5.6, 5.8 Hz, 1H), 2.50 (dd , J= 6.1, 5.8 Hz, 2H),2.41(dd.J=5.9, 5.5Hz, 2H). CLEM: m/e 474 $(M+H)^+$.

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

Ejemplo 52

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



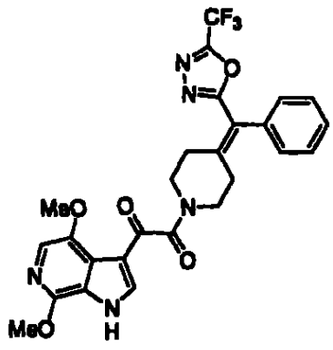
Preparado como un sólido incoloro (33% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.5 (br s, 1H), 7.94, 7.91 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 2H), 3.96, 3.95 (s, 3H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 5.9, 6.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 5.6, 5.8 Hz, 1H), 3.44 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.02 (t, J= 5.8 Hz, 1H), (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 1H), 2.45-2.48 (m, 1H), 2.46, 2.43 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 5.6, 5.8 Hz, 1H).

CLEM: m/e 488 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53

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

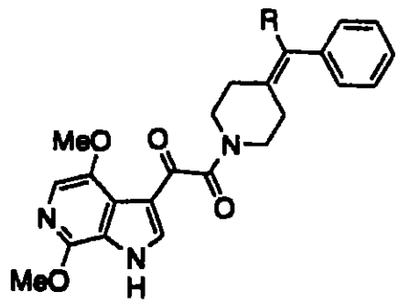


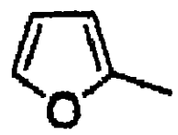
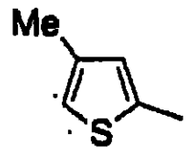
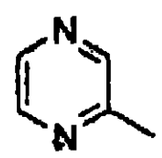
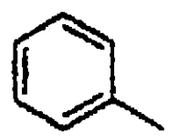
Preparado de conformidad con el método general como un sólido amarillo ligero (77% de rendimiento):

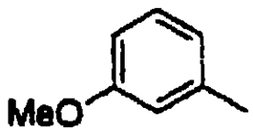
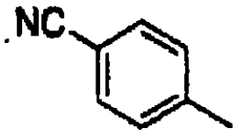
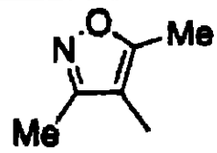
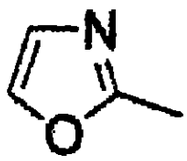
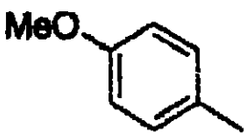
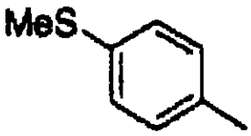
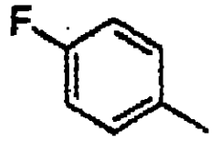
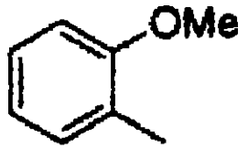
^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (br s, 1H), 8.03, 8.02 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 2H), 4.04, 4.03 (s, 3H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (dd, J = 5.8, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.10

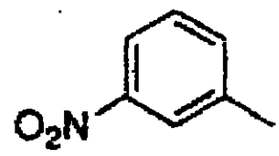
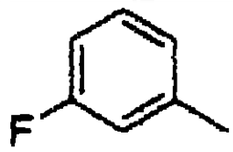
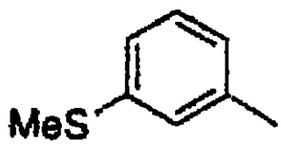
(dd, J = 5.6, 6.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 5.6, 6.0 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 1H). CLEM: m/e 542 $(M+H)^+$

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

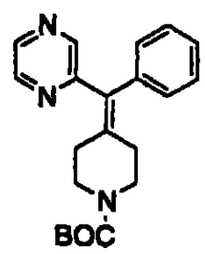


Ejemplo	R	CLAR:m/e $(M+H)^+$
54		472
55		502
56		484
57		482

58		512
59		507
60		501
61		473
62		512
63		528
64		500
65		512

66		529
67		500
68		528

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-(pirazin-2-il)-metilen)-piperidin-1-carboxílico:



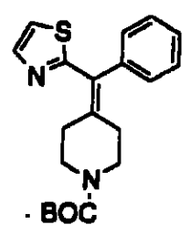
A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.352 g, 1.0 mmol) en 4 mL de THF seco, a -78°C bajo Ar, se le agregó solución de n-butillitio (1.6M en hexanos, 0.75 mL, 1.2 mmol) gota a gota. Después de 15 minutos, una solución de $ZnCl_2$ recientemente fusionado en 1.2 mL de THF seco se le agregó gota a gota y luego el baño de enfriamiento se removió y la

mezcla de reacción se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se le agregó luego 2-yodopirazina (0.119 mL, 1.2 mmol) y $(Ph_3P)_4Pd$ (0.058 g, 5mol%) y el recipiente de reacción se selló y luego se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla enfriada se apagó con NH_4Cl acuoso saturado y luego se dividió con EtOAc-agua. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar una goma café oscura. La cromatografía instantánea de este material [SiO_2/ 1-2% MeOH-NH_4OH (9:1) en CH_2iCl_2] proporcionó el compuesto del título (0.237 g, 68%) como un sólido amarillo ligero:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$)) δ 8.58 (m, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.16 (m, 5H), 3.51 (m, 4H), 2.44 (app t, 2H), 2.40 (app t, 2H), 1.49 (s, 9H).

CLEM: m/e 352 $(M+H)^+$

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-(tiazol-2-il)-metilen)-piperidin-1-carboxílico:



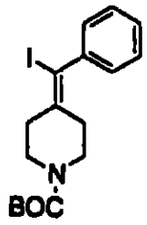
Una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.205 g, 0.58 mmol) y 2-(tri-n-butilestanil)tiazol (0.239 g, 0.64

mmol) en 6 mL de DMF seco, se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 minutos. A esta solución, se le agregó $(Ph_3P)_4Pd$ (0.067 g, 10mol%) y CuI (0.011 g, 10 mol%), y luego el recipiente de reacción se selló y se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró y luego se dividió con EtOAc-agua. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La cromatografía instantánea del residuo (SiO_2/ hexano-EtOAc, 3:2) proporcionó el compuesto del título (0.195 g, 94%) como un sólido amarillo:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.84 (m, 1H), 7.49-7.25 (m, 6H), 3.61 (app t, 2H), 3.47 (app t, 2H), 2.94 (app t, 2H), 2.28 (app t, 2H), 1.48 (s, 9H).

CLEM: m/e 357 $(M+H)^+$.

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-yodo-metilen)-piperidin-1-carboxílico:



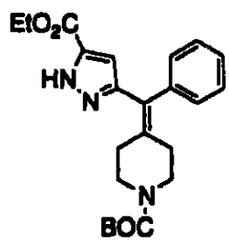
A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.742 g, 2.11 mmol), en THF seco (15 mL) a -78°C, se le agregó n-BuLi (1.7 M solución en hexanos, 1.6 mL, 2.72 mmol) gota a gota durante alrededor de 5 minutos. Después de agitar la mezcla a

-78°C durante 20 minutos, el I_2 sólido (0.729 g, 2.87 mmol) se le agregó y la mezcla de reacción se permitió que se entibiara lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se apagó con NH_4Cl saturado y $Na_2S_2O_3$ saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (X3). La fase orgánica combinada se lavó (H_2O, salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo anaranjado (0.800 g) que se usó en las etapas posteriores sin purificación adicional. Se obtiene una muestra analítica por la recristalización a partir de hexano (5°C) para proporcionar el yoduro puro como un polvo de color crema:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.30 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 2H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

CLEM: m/e 385 $(M-CH_3)^+$

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-(5-carboxietilpirazol-3-il)-metilen)-piperidin-1-carboxílico:



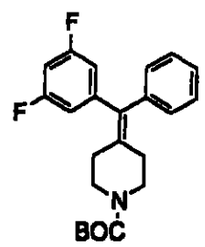
Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(1-yodo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.094 g, 0.235

mmol), Pd_2dba_3 (0.008 g, 0.0086 mmol)), tri-2-furilfosfina (0.014 g, 0.062 mmol) y 3-(tri-n-butilestanil)-5-carbetoxipirazol (0.107 g, 0.249 mmol) en THF (2 mL), se calentó a 70°C durante 18 horas. La reacción luego se dividió con H_2O- EtOAc, las capas se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (X2). La fase orgánica combinada se lavó (H_2O, salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, y el residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (0.054 g, 55%) como un sólido amarillo ligero:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7.34-7.29 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 5.3, 5.6 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (dd, J = 5.3, 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

CLEM: m/e 412 $(M+H)^+$.

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-(3,5-difluorofenil)-metilen)-piperidin-1-carboxílico:



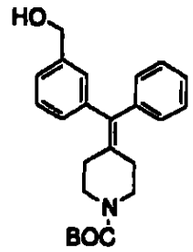
A una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.115 g,

0.33 mmol) y ácido 3,5-difluorofenil borónico (0.052 g 0.33 mmol) en DME (3mL), se le agregó carbonato de sodio 2M (0.65 mL, 1.30 mmol). El recipiente de reacción luego se hizo fluir con Ar durante 10 minutos, el Pd_2dba_3 (0.015 g, 0.016mmol) se le agregó, el recipiente se selló y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla enfriada se filtró (0.45µm filtro de jeringa) y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.080 g, 64%) como un sólido blanco:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.64 (m, 3H), 3.45 (m, 4H), 2.30 (m,4H), 1.45 (s,9H).

CLEM: m/e 386 $(M+H)^+$

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-(3-hidroximetilfenil)-metilen)-piperidin-1-carboxílico:

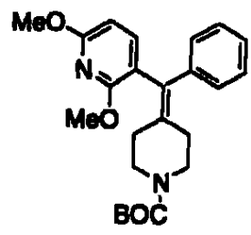


A una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(1-yodo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.132 g, 0.33 mmol) y ácido 3-hidroximetilfenil borónico (0.050 g 0.33 mmol) en DME (3mL), se le agregó carbonato de sodio 2M (0.65 mL, 1.30 mmol). El recipiente de reacción se hizo fluir luego con Ar durante 10 minutos, el Pd_2dba_3 (0.015 g, 0.016mmol) se

le agregó, el recipiente se selló y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla enfriada se filtró (0.45µm filtro de jeringa) y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.037 g, 71%) como un sólido blanco:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.26 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 1.57 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H).

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-metilen)-piperidin-1-carboxílico:



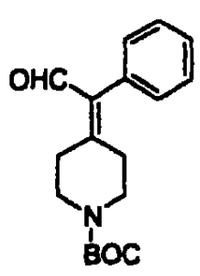
A una solución de 2,6-dimetoxipiridina (0.211 g, 1.51 mmol) en THF seco (7 mL) a -78°C bajo Ar, se le agregó n-BuLi (1.53 M en hexanos, 1.18 mL, 1.81 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 10°C durante 30 minutos y luego se volvió a enfriar hasta -78°C. A esta mezcla se le agregó una solución de (previamente fusionado in vacuo) bromuro de zinc (0.407 g, 1.81 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla de reacción se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se canuló en un matraz secado en flama que contiene el éster terc-butílico

del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.532 g, 1.51 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ bajo Ar. El recipiente se selló y la mezcla se calentó a 90°C (temperatura del baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla enfriada luego se apagó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo luego se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/CH_2Cl_2-hexano, 7:3) para proporcionar el compuesto del título (0.295 g, 48%) como una goma amarilla:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (m, 6H), 6.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.32 (br s, 2H), 2.13 (br s, 2H), 1.45 (s, 9H).

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

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-formil)-piperidin-1-carboxílico:



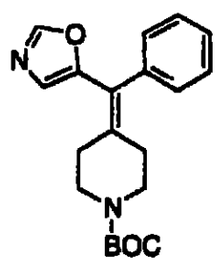
A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (1.078 g, 3.06 mmol) en THF seco (100 mL), se le agregó n-BuLi (1.8M en

hexanos, 2.15 mL, 3.87 mmol) a -78°C bajo Ar. La mezcla se permitió que se agitara durante 20 minutos y luego el DMF anhidro (0.36 mL, 4.65 mmol) se le agregó. Después de agitar durante 1.5 h a -78°C, el baño de enfriamiento se removió y la solución se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se apagó con NH_4Cl acuoso saturado, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/hexano-EtOAc, 4:1) para dar el compuesto del título (0.568 g, 62%) como un aceite incoloro:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$)) δ 10.29 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.07-7.05 (m 2H), 3.67 (dd, J = 5.8, 5.3 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.8, 2H), 3.01 (t, J = 5.8, 2H), 2.33 (t, J = 5.5 Hz,2H), 1.49(s,9H).

CLEM: m/e 300 $(M-H)^-$.

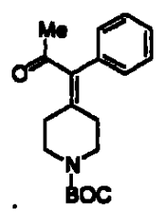
Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-oxazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico:



A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-formil)-piperidin-1-carboxílico (0.060 g, 0.199 mmol) y tosilmetilisocianuro (0.046 g, 0.236 mmol) en MeOH (5 mL), se le agregó K_2CO_3 (0.034 g, 0.247 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. El etanol se removió posteriormente in vacuo y la mezcla acuosa se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se removió in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (0.060 g, 89%) como un sólido de color crema:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 5.5, 5.1 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 5.8, 5.3 Hz, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.22 (dd, J = 5.6, 5.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-acetil)-piperidin-1-carboxílico:



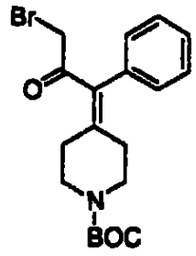
436

A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-formil)-piperidin-1-carboxílico (0.518 g, 1.471 mmol) en THF (30 mL), a -78°C bajo Ar, se le agregó n-BuLi (1.8M en hexanos, 1.13 mL, 2.034 mmol) y la solución se permitió que se agitara durante 20 minutos. Una solución de $ZnCl_2$ (0.211 g, 1.548 mmol) en THF (5 mL) se le agregó, y la mezcla se permitió que se agitara durante otros 30 minutos antes de entibiar hasta temperatura ambiente. La mezcla se enfrió luego hasta 0°C y el $Pd(PPh_3)_4$ (0.085 g, 0.734 mmol) se le agregó, seguido por cloruro acetílico (0.21 mL, 2.95 mmol). La solución se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente durante 16 horas y luego se apagó con NH_4Cl acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron, y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.237 g, 51%) como un líquido anaranjado:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.31 (m, 3H), 7.15-7.13 m, 2H), 3.51 (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 5.9, 5.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (s,3H), 1.44 (s, 9H).

CLEM: m/e 316 $(M+H)^+$.

Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(2'-bromoacetil)-piperidin-1-carboxílico:

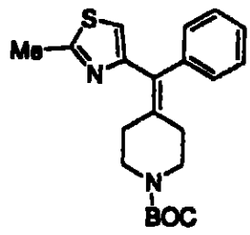


Una solución del éster tert-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-acetil)-piperidin-1-carboxílico (0.074 g, 0.234 mmol) en THF (2 mL) se le agregó una solución de LDA [preparada a partir de iPr_2NH (0.04 mL, 0.285 mmol) y n-BuLi (1.8M en hexanos, 0.15 mL, 0.270 mmol)] a -78°C, y la solución se agitó durante 30 minutos antes de agregar el TMSCl (0.04 mL, 0.326 mmol). La mezcla se permitió que se agitara durante 1 hora y luego el baño de enfriamiento se removió y la solución se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente. La reacción posteriormente se apagó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron, y el producto crudo (0.093 g) se disolvió en THF seco (1mL) y el $NaHCO_3$ se le agregó. Esta mezcla se enfrió hasta 0°C y el NBS (0.046 g, 0.256 mmol) se le agregó. Después de 2 horas, la solución se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente y el $NaHCO_3$ saturado (2 mL) se le agregó. La mezcla se extrajo

luego con Et_2O (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera) y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.045 g, 47%) como un líquido anaranjado:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.35 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 2H), 2.18 (dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(2-metiltiazol-4-il)-piperidin-1-carboxílico:



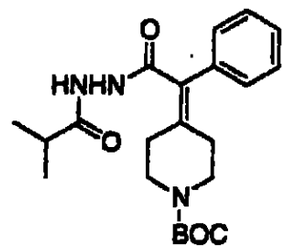
A una solución del éster tert-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(2'-bromoacetil)-piperidin-1-carboxílico (0.045 g, 0.113 mmol) y $NaHCO_3$ (0.0104 g, 0.123 mmol) en EtOH (1 mL) se le agregó tioacetamida (0.009 g, 0.118 mmol) y la reacción se calentó a reflujo. Después de 2 horas, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se removió in vacuo. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se lavó ($NaHCO_3$ acuoso saturado, H_2O, salmuera), se secó (Na_2SO_4) y el solvente se removió in vacuo. El residuo se

purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.033 g, 78%) como un líquido anaranjado:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (br s, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.17-7.15 m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.54-3:56 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 2H), 2.35 (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s,9H).

CLEM: m/e: 371 $(M+H)^+$.

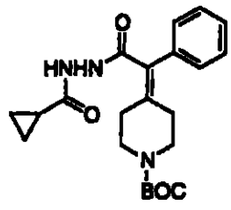
Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(N'-isobutiril)carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico:



Método General: A una suspensión del éster tert-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico (0.280 g, 0.85 mmol) en H_2O (5 mL), que contiene Na_2CO_3 (0.085 g, 0.85 mmol) a 0°C, se le agregó cloruro de isobutirilo (0.089 mL, 0.85 mmol). Después de 48 horas a temperatura ambiente, 0.089 mL adicionales (0.85 mmol) de cloruro de isobutirilo se le agregaron y la agitación continuó durante 4 horas. La mezcla luego se apagó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (X3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, (H_2O, salmuera), se secó

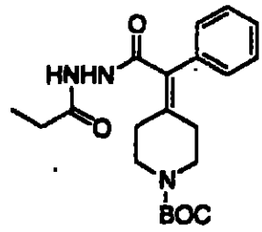
(Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título (0.163 g, 48%) como una espuma incolora. Este material fue suficientemente puro para usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional:
CLEM: m/e 400 $(M-H)^-$.

Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(N'-ciclopropilcarbonil)carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico:



Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como una espuma incolora (59% de rendimiento):
CLEM: m/e: 400 $(M+H)^+$

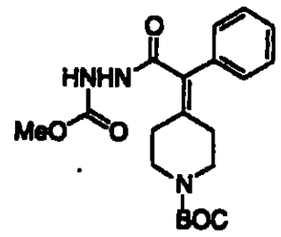
Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(N'-propanoil)carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico:



Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como una espuma incolora (20% de rendimiento):

CLEM: m/e: 388 $(M+H)^+$.

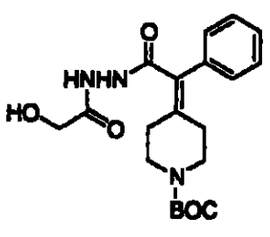
Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(N'-metoxicarbonil)carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico:



Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como una espuma incolora (40% de rendimiento):

CLEM: m/e: 388 $(M-H)^-$.

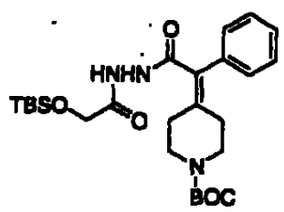
Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(N'-hidroximetilcarbonil)carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico:



Una solución del éster tert-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico (0.250 g, 75 mmol), EDCI (0.202 g, 1.06 mmol) y HOBt (0.143 g, 1.06 mmol) en CH_2Cl_2, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se agregó ácido glicólico (0.060 g, 0.75 mmol). La solución se agitó durante 48 horas y luego se diluyó con agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (X2) y Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). Después de la remoción del solvente in vacuo, el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/15% MeOH-CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (0.058 g, 20%) como una espuma incolora:

CLEM: m/e 388 $(M-H)^-$

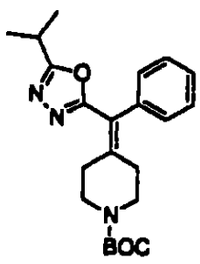
Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-tert-butildimetilsililoximetilcarbonil)carboxil-hidrazida)-piperidin-1-carboxílico:



Una solución del éster tert-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-hidroximetilcarbonil) carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico (0.058 g, 0.15

mmol) y cloruro de tert-butildimetilsililo (TBS-Cl) (0.027 g, 0.18 mmol) en DMF (3 mL) se trató a 0°C con imidazol (0.022 g, 0.33 mmmol), y la mezcla luego se permitió que se entibiará hasta temperatura ambiente y la agitación se mantuvo durante 48 horas. La reacción luego se vació en agua y se extrajo con EtOAc (X3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O X3, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/ hexano-EtOAc, 7:3) para proporcionar el compuesto del título (0.022 g, 29%):
CLEM: m/e 502 $(M-H)^-$.

Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenilmetilen-1-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-carboxílico:



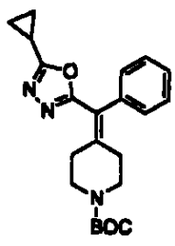
Método A: A una suspensión del éster tert-butílico del ácido 4-(1-fenilmetilen-1-(N'-isobutiril) carboxilhidrazida)-piperidin-1-carboxílico (0.163 g, 0.41 mmol) en CH_3CN (5 mL) se le agregó iPr_2NEt (0.49 mL, 2.8 mmol) y PPh_3 (0.435 g, 1.66 mmol), seguido después de 5 minutos por hexacloroetano (0.221 g, 0.93 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas y luego el solvente se removió in vacuo y el residuo se dividió con EtOAc-H_2O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/ hexano-EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (0.077 g, 49%) como un sólido incoloro:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35 (m, 3H), 7.21-7.19 ((m, 2H), 3.61 (dd, J = 5.5, 6.1 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 5.8, 6.1 Hz 2H),2.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (d, J = 7 Hz, 6H).

CLEM: m/e 384 $(M+H)^+$

Preparación del éster tert-butílico del ácido 4-[1-Fenilmetilen-1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-carboxílico:



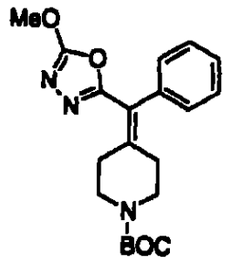
Preparado de conformidad con el método A anterior, para dar el compuesto del título (57% de rendimiento) como un sólido incoloro:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H)

3.60 (t, J = 5.8 Hz,2H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 5.5, 6.1 Hz, 2H), 2.32 ((dd, J = 5.5, 6.1 Hz, 2H), 2.11-2.5 (m, 1.48 (s,9H), 1.12-1.02 (m.4H).

CLEM: 382 $(M+H)^+$.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-carboxílico:

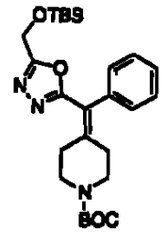


Preparado de conformidad con el método A anterior, para dar el compuesto del título (85% de rendimiento) como un sólido incoloro:

^{1}Hmnr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35 m, 3H), 7.21-7.19 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 5.5, 6.1 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 5.8, 6.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

CLEM: m/e 372 $(M+H)^+$

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-[1-fenilmetilen-1-(5-tert-butildimetilsililoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]piperidin-1-carboxílico:

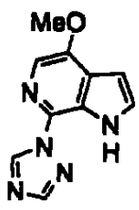


Preparado de conformidad con el método A anterior, y se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2/hexano-EtOAc, 65:35) para dar el compuesto del título (74% de rendimiento) como un sólido incoloro:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.35 (m, 3H), 7.18-7.21 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.8 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

CLEM: m/e 486 $(M+H)^+$

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



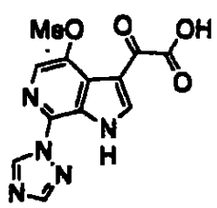
Método General: Una mezcla de 7-cloro-4-metoxi-6-azaindol (1.029 g, 5.62 mmol), 1,2,4-triazol (11.6 g, 30 equiv), bronce cobre (0.72 g, 11.2 mgatom) y finalmente KOH pulverizado (0.63 g, 11.2 mmol) se calentó en un tubo sellado a 160°C (temperatura del baño de aceite) durante 18 horas. La

mezcla enfriada se tomó en MeOH y la mezcla espesa resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se evaporó, el residuo se tomó en EtOAc y la suspensión resultante se filtró. Este proceso se repetió y la solución resultante se absorbió posteriormente en gel de sílice y los volátiles se removieron in vacuo. Este sólido se aplicó a la parte superior de una cromatografía de columna en gel de sílice, que se eluyó con 10-50% EtOAc-CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (0.697 g, 58%) como un sólido blanco opaco:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.23 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 2.2, 3.1, 1H), 6.74 (dd, J = 2.2, 3.1, 1H), 4.06 (s, 3H).

CLEM: m/e 216 $(M+H)^+$

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



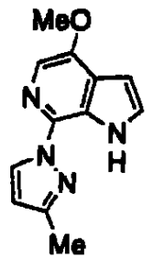
Método General: A una mezcla de $AlCl_3$ (0.665 g, 5.0 mmol) en 4 mL de CH_2Cl_2-$MeNO_2$ (4:1), se le agregó 4-metoxi-7-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol (0.108 g, 0.50 mmol) como un

sólido. A la solución resultante, se le agregó cloruro de metil oxalilo (0.185 mL, 2.0 mmol) gota a gota, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se vació cuidadosamente en acetato de amonio acuoso al 20%, y el EtOAc se le agregó. La emulsión resultante se filtró y el residuo se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, y el residuo se trituró con MeOH para dar el éster metílico del ácido 4-metoxi-7-(1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il-oxoacético (0.069 g, 46%) como un sólido amarillo: EM m/e 300 $(M-H)^-$. Este material (0.069 g, 0.229 mmol) se tomó en 3 mL de MeOH, K_2CO_3 1M (0.9 mL, 0.9 mmol) se le agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se diluyó luego con un volumen igual de agua y se concentró in vacuo. La solución resultante acuosa se enfrió a 0°C y se hizo ácida hasta pH 1-2 con HCl 6N. Esto dio un precipitado amarillo brillante el cual se filtró, se lavó con HCl 0.1N frío y luego con éter. El sólido húmedo se suspendió en éter con sonicación y luego se filtró y se secó in vacuo para dar el compuesto del título (0.049 g, 75%) como un polvo amarillo:

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

CLEM: m/e 286 $(M-H)^-$.

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

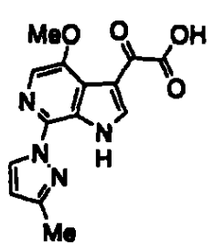


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar un sólido de color crema (46% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.66 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 3.2, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 3.2, 2.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

CLEM: m/e 229 $(M+H)^+$.

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

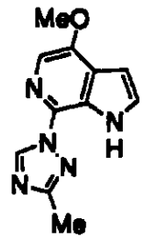


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar un sólido de color crema (25% rendimiento general):

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

CLEM: m/e 301 $(M+H)^+$.

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

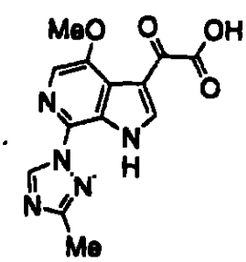


Preparado de conformidad con el método general anterior y se purificado por CLAR preparativa (YMC-Pack C-18, 30x 100mm; 10-90% MeCN-H_2O/0.05% NH_4OAc) para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (30% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 2.5, 3.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 3.2, 2.5 Hz), 4.09 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

CLEM: m/e 230 $(M+H)^+$.

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

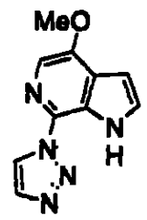


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido (% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO) δ 12.4 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

CLEM: m/e 302 $(M+H)^+$.

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

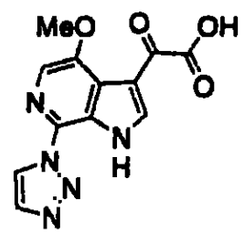


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (32% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H).

CLEM: m/e 216 $(M+H)^+$

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

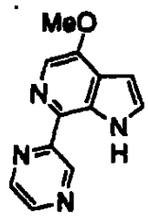


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido color beige (26% rendimiento general):

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

CLEM: m/e 288 $(M+H)^+$.

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

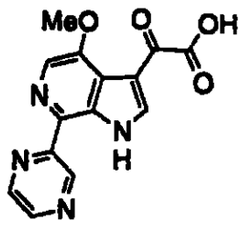


Una mezcla de 7-bromo-4-metoxi-6-azaindol (1.160 g, 5.11 mmol) y 2-(tri-n-butilestanil)pirazina (2.07 g, 5.62 mmol) en 25 mL de DMF seco, se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 minutos. A esta solución se le agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.590 g, 0.511 mmol) y CuI (0.097 g, 0.511 mmol), y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 90°C durante 4 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de cartuchos SCX de ácido metansulfónico (7 x 3 g) con MeOH, para remover el óxido de trifenilfosfina. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró con MeOH para dar el compuesto del título (0.612 g, 53%) como un sólido amarillo ligero:

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (br s, 1H), 9.63 (d, J =1.5 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 3.0, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

CLEM: m/e 227 $(M+H)^+$.

Preparación del ácido 4-Metoxi-7-pirazinil-6-azaindol-3-il-oxoacético:



A una mezcla de $AlCi_3$ (3.09 g, 23.2 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_3-$MeNO_2$ (4:1), se le agregó 4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol (0.525 g, 2.32 mmol) como un sólido. A la solución color vino tinto, se le agregó cloruro de metil oxalilo (0.853 mL, 9.28 mmol) gota a gota, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción luego se vació cuidadosamente en acetato de amonio acuoso al 20% frío y EtOAc se le agregó. La emulsión resultante se filtró y el residuo se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica se separó y la fase acuosa nuevamente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el éster metílico del ácido 4-metoxi-7-pirazinil-6-

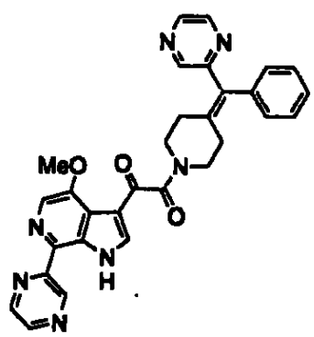
azaindol-3-il-oxoacético (0.494 g, 68%) sólido color café: CLEM m/e 313 $(M+H)^+$. Este material (0.456 g, 1.46 mmol) se tomó en 20 mL de MeOH, K_2CO_3 1M (5.84 mL, 5.84 mmol) se le agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se diluyó luego con agua (4 mL) y se concentró in vacuo. La solución resultante acuosa se enfrió a 0°C y se hizo ácida hasta un pH 1-2 con HCl 6N. Esto dio un precipitado amarillo brillante que se filtró, se lavó con HCl 0.1N frío y éter y se secó in vacuo para dar el compuesto del título (0.309 g, 71%) como un sólido amarillo:

^{1}Hnmr (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (br s, 1H), 9.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

CLEM: m/e 299 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70

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



Método General: Una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(1-fenil-1-(pirazin-2-il)-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.028 g, 0.080 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL), se trató con TFA (0.40 mL). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en $CHCl_3$ (4 mL). A esta mezcla se le agregó ácido 4-metoxi-7-pirazinil-6-azaindol-3-il-oxoacético (0.027 g, 0.080 mmol), iPr_2NEt (0.14 mL, 0.80 mmol) y luego BOPCl (0.020 g, 0.080 mmol). La mezcla se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 1 hora y luego el solvente se removió in vacuo. El residuo se dividió con EtOAc- H_2O, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.014 g, 37%) como un sólido amarillo:

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.72, (s, br, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.51 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 2.5,,1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 5.8, 5.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 5.8,

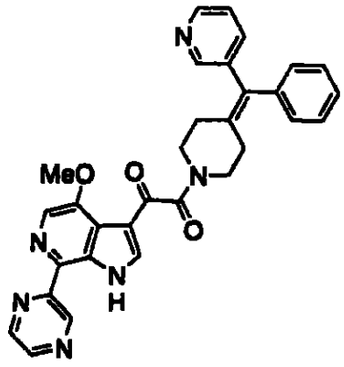
5.6 Hz, 1H).

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

Los Ejemplos de compuesto 71-100 se prepararon de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 70.

Ejemplo 71

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



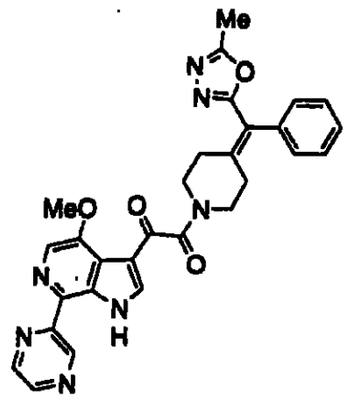
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido color beige (42% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.72 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.52-8.42 (m, 2H), 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.49 (m, 4H).

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

Ejemplo 72

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



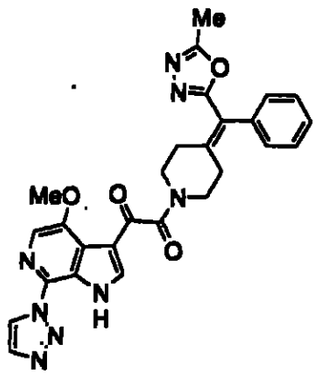
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido amarillo ligero (35% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.72 (s, 1H), 9.83 (s, 0.5H), 9.81 (s, 0.5H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 5.3, 3.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.11 (s, 1.5H), 4.10 (s, 1.5H), 3.93 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 5.8, 5.6 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 6.0, 5.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 1.5H), 2.42 (s, 1.5H).

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

Ejemplo 73

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



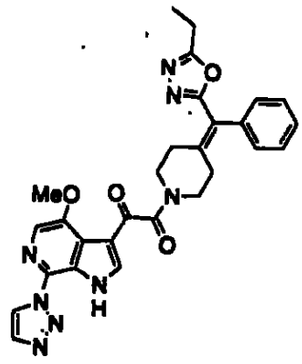
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.07 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1), 8.30 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 3), 7.23 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J =8.1 Hz, 1H), 4.1 (3H 2s), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.50 (s, 1.5H), 2.47 (s, 1.5H), 2.46 (t, J = 6.1 Hz, 1H).

CLEM: m/e 525 $(M+H)^+$.

Ejemplo 74

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



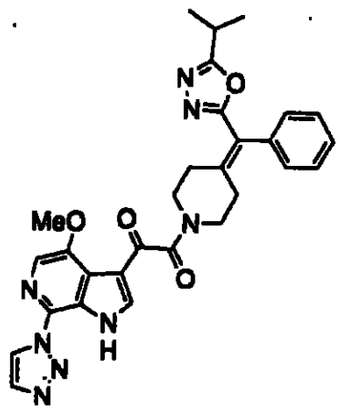
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (38% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.07 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.30 (br s, 1), 7.95 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 3), 7.24 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 1.5H), 4.08 (s, 1.5H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.81 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 1.5H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 1.5H).

CLEM: m/e 539 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75

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

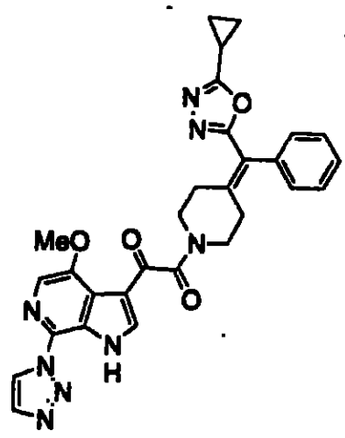


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.08 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.30 (t, J =3.0 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.86 (d, J =6.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 3), 7.24 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1.5H), 4.10 (s, 1.5H), 3.96 (t, J =6.1 Hz, 1H), 3.78 (t, J =5.6 Hz, 1H), 3.71 (t, J =6.1 Hz, 1H), 3.54 (t, J =5.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.08 (t, J =5.6 Hz, 1H), 3.03 (t, J =6.1 Hz, 1H), 2.54 (t, J =6.1 Hz, 1H), 2.48 (t, J =6.1 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H). CLEM: m/e 553 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76

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



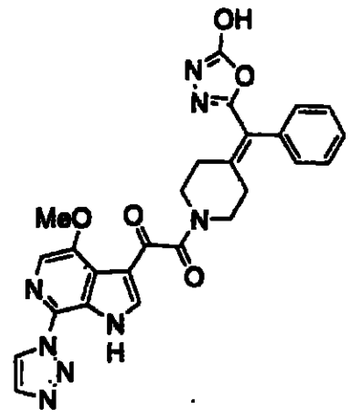
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (45% de rendimiento):

^{1}Hnmr (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.07 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.30 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 1.5H), 4.10 (s, 1.5H), 3.95 (t, J = 6.1Hz, 1H), 3.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 56Hz, 1H), 3.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.07 (m, 4H).

CLEM: m/e 551 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77

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



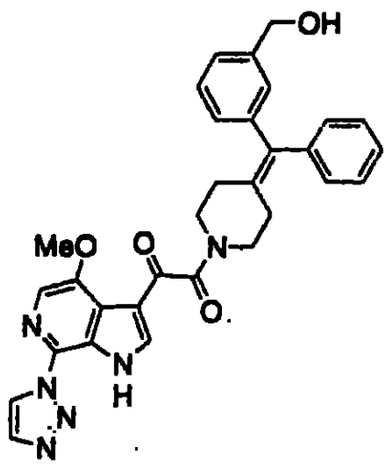
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.08 (m, 1H m), 8.74 (m, 1H), 8.29 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.23 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1.5H), 4.09 (s, 1.5H), 3.94 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.76 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.69 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.52 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.04 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.99 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.46 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.40 (t, J= 6.1 Hz, 1H).

CLEM: m/e 527 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78

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



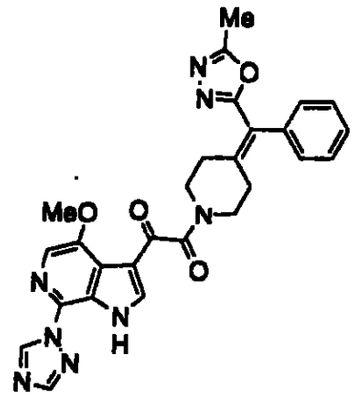
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (46% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.02 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.26 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.15 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.81 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 3.54 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J= 5.5 Hz, 2H), 2.46 (t, J= 5.5 Hz, 2H).

CLEM: m/e 549 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79

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



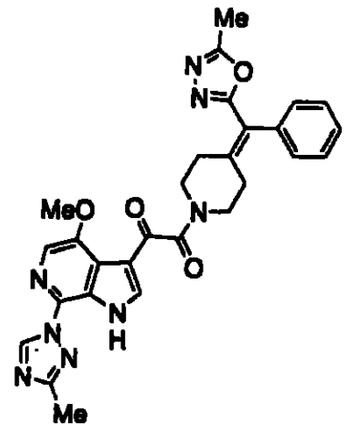
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.98 (m, 1H), 8.27 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.24 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H) 4.08 (s, 3H), 3.95 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.77 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.70 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.53 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.09 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.04 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.52 (t, J= 5.5Hz, 1H), 2.50 (s, 1.5H), 2.46 (s, 1.5H), 2.46 (t, J= 5.5 Hz, 1H),

CLEM: m/e 525 $(M+H)^+$.

Ejemplo 80

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



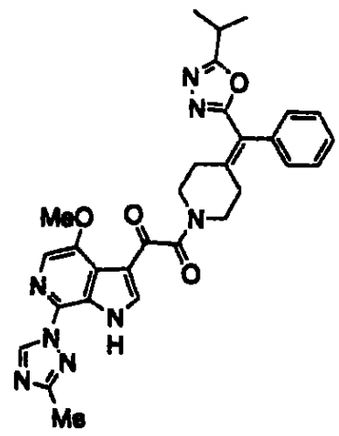
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (73% de rendimiento):

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.01 (s, 0.5H), 11.00 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H), 9.09 (s, 0.5H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (s, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.39 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.74 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.06 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.49 (m, 1H), 2.47 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.42 (m, 1H).

CLEM: m/e 539 $(M+H)^+$.

Ejemplo 81

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



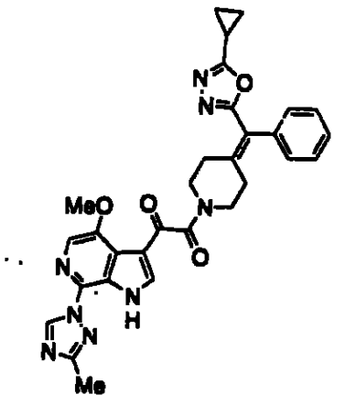
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (54% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.02 (s, 0.5H), 11.00 (s, 0.5H), 9.11 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H), 8.21 (dd, J= 3.0, 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 0.5), 7.73 (s, 0.5H), 7.37 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.99 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 1.5H). 2.55 (s, 1.5H), 2.50 (dd, J =5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.44 (t, J=5.6Hz, 1H), 1.30(m,6H).

CLEM: m/e 567 $(M+H)^+$.

Ejemplo 82

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



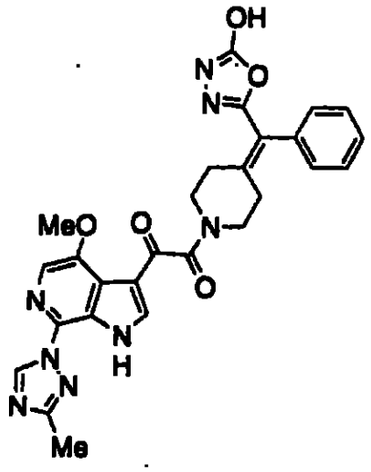
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (51% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.02 (s, 0.5H), 11.01 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H) 9.09 (s, 0.5H), 8.21 (d. J= 3.0 Hz, 0.5H), 8.19 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.72 (s, 0.5H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.03 (s, 3H). 3.91 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.48 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.03 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.48 (t, J= 6.1 Hz, 1H). 2.42 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.03 (m, 4H).

CLEM: m/e 565 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83

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



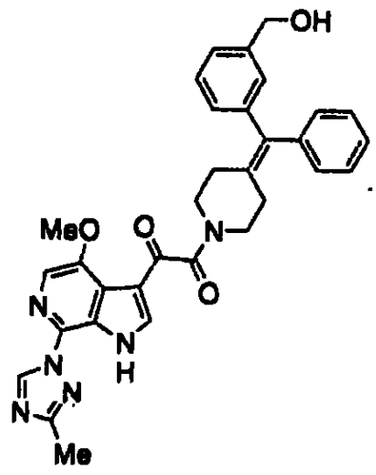
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (52% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.03 (s, 0.5H), 11.01 (s, 0.5H), 9.10 (s, 0.5H), 9.09 (s, 0.5H), 8.23 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 8.21 (d, J= 3.0 Hz, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.90 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.00 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 2.42 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.36 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 1.68 (br s 1H).

CLEM: m/e 541 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84

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



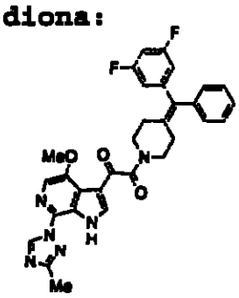
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (36% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.99 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.20 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35-7.03 (m, 9H), 4.67 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.77 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H).

CLEM: m/e 563 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85

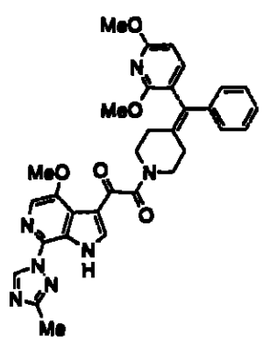
Preparación de 1-[4-(1-Fenil-1-(3,5-difluorofenil)-metilen)-piperidin-1-il]-2-[4-metoxi-7-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)-6-azaindol-3-il]-etano-1,2-diona:



Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (57% de rendimiento): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.00 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.37-7.20 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.73-6.60 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (m, 2H). CLEM: m/e 569 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86

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



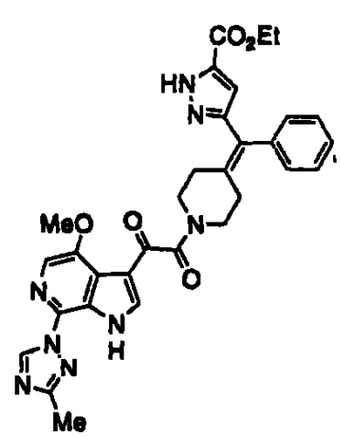
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido blanco (24% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.99 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 (dd, J= 2.0, 3.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.08 (m, 6H), 6.27 (d, J= 8.1 Hz, 0.5H), 6.22 (d, J= 8.1 Hz, 0.5H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 1.5H), 3.90 (s, 1.5H), 3.87 (s, 1.5H), 3.85 (s, 1.5H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.24 (m, 1H).

CLEM m/e 594 $(M+H)^+$.

Ejemplo 87

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

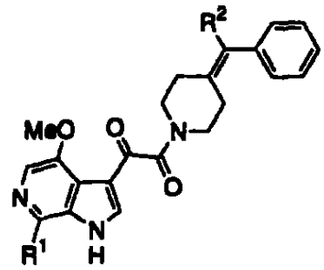


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título como un sólido color beige (56% de rendimiento):

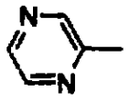
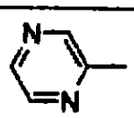
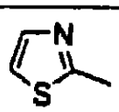
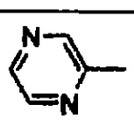
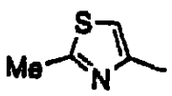
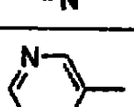
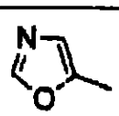
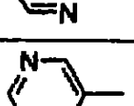
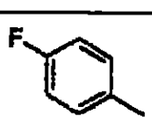
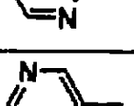
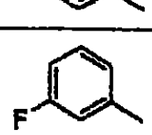
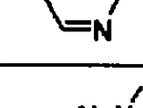
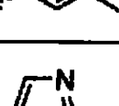
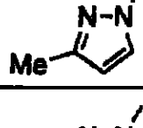
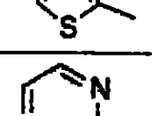
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.02 (s, 0.5H), 11.01 (s, 0.5H), 9.09 (s, 0.5H), 9.08 (s, 0.5H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (s, 0.5), 7.73 (s, 0.5H), 7.41-7.24 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.68 (s, 0.5H), 6.63 (s, 0.5H), 4.36 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.48 (dd, J= 5.6, 6.1 Hz, 1H), 2.41 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 1.60 (br s, 1H), 1.36 (m, 3H).

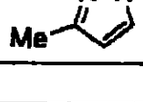
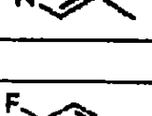
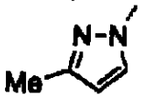
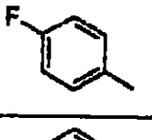
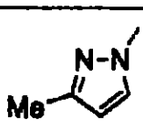
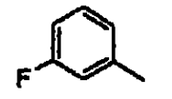
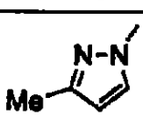
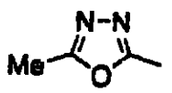
CLEM: m/e 595 $(M+H)^+$.

TABLA 2: Derivados de 4-metoxi-7-substituido-6-azaindol Representativos



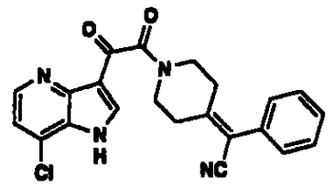
Ejemplo	R^1	R^2	CLAR: m/e $(M+H)^+$
88		Br	522

89		Br	533
90			537
91			551
92			521
93			548
94			548
95			539
96			534

97			550
98			550
99			538
100			553

Ejemplo 101

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



A una solución del ácido (7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-oxo-acético (1.5 g, 6.7 mmol) y fenilpiperidin-4-iliden acetonitrilo (1.3 g, 6.7 mmol) en DMF (50 mL) se le agregó DEPBT (3.15 g, 10.5 mmol) y etil diisopropilamina (6.1 mL, 35 mmol). La solución se agitó 20 horas, se concentró bajo vacío y se dividió entre Na_2CO_3 al 5% (aq) (80 mL) y EtOAc (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía Biotage (SiO_2, 30% EtOAc/Hex hasta 100% EtOAc) y por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 0.74 mmol, 11%) como un sólido amarillo.

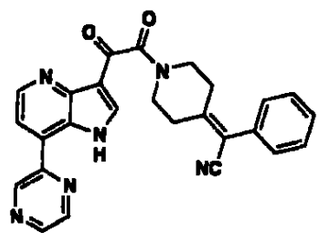
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 0.5H), 8.80 (s, 0.5H), 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 8.61 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 7.90 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 7.87 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 7.49-7.30 (m, 5H), 3.96 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz,

1H), 2.65 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H).

CLEM: m/e 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo 102

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



Una mezcla del compuesto de Ejemplo 101 (30 mg, 0.074 mmol), 2-tributilestanil pirazina (82 mg, 0.22 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 0.076 mmol) y dioxano (1 mL) en un tubo sellado, se calentó a 140°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (2.6 mg, 0.0058 mmol, 9%) como un aceite amarillo.

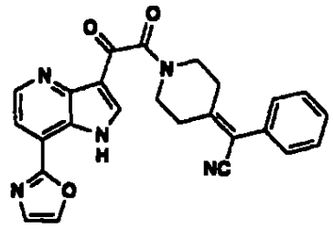
^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.65 (s, 0.5H), 9.64 (s, 0.5H), 8.98 (br s, 1H). 8.87 (br s, 1H), 8.81 (d, J= 6.1 Hz, 0.5H), 8.78 (d, 7= 6.1 Hz, 0.5H), 9.77 (s, 0.5H), 8.76 (s, 0.5H), 8.50 (d, J= 6.1 Hz, 0.5H), 8.47 (d, J= 6.1 Hz, 0.5H), 7.52-7.31 (m, 5H), 3.99 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J= 6.1 Hz, 1H),

3.80 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.64 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.99 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.91 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.67 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 2.59 (t, 7=6.1 Hz, 1H).

CLEM: m/e 449 $(M+H)^+$.

Ejemplo 103

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



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 101 (30 mg, 0.074 mmol), 2-tributilestanil oxazol (106 mg, 0.30 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (129 mg, 0.112 mmol) y dioxano (1 mL) en un tubo sellado, se calentó a 120°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (11.3 mg, 0.026 mmol, 39%) como un aceite amarillo.

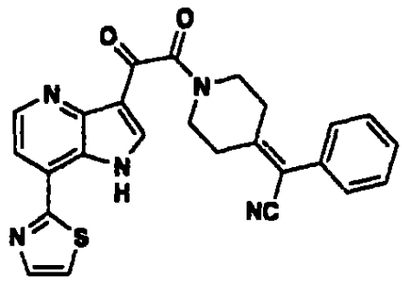
^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, J= 6.1 Hz, 0.5H), 8.78 (s, 0.5H), 8.78 (s, 0.5H), 8.77 (d, J= 6.1 Hz, 0.5H), 8.38 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.32 (d, J= 5.8 Hz, 0.5H), 8.29 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.73 (br s, 0.5H), 7.72 (br s, 0.5H), 7.50-

7.32 (m, 5H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.66 (dd, 7=6.1,5.8 Hz, 1H), 2.58 (t, J= 5.8 Hz, 1H).

CLEM: m/e 438 $(M+H)^+$.

Ejemplo 104

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

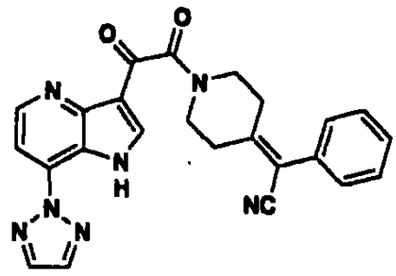


Una mezcla del Ejemplo 101 (30 mg, 0.074 mmol), 2-tributilestanil tiazol (111 mg, 0.30 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (172 mg, 0.149 mmol) y dioxano (1 mL) en un tubo sellado, se calentó a 120°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (5.6 mg, 0.012 mmol, 19%) como un sólido anaranjado.

CLEM: m/e 454 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105

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



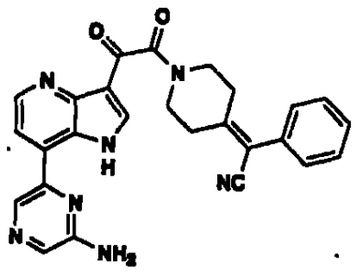
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 101 (34 mg, 0.084 mmol), 1,2,3-triazol (0.40 mL, 6.9 mmol), metal de cobre (5.4 mg, 0.084 mmol), y K_2CO_3 (11.5 mg, 0.083 mmol) en un tubo sellado, se calentó a 160°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 mL), se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (3.1 mg, 0.026 mmol, 39%) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80-8.67 (m, 3H), 8.45-8.35 (m, 3H), 7.52-7.30 (m, 5H), 3.98 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J= 6.7, 5.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H).

CLEM: m/e 438 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

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



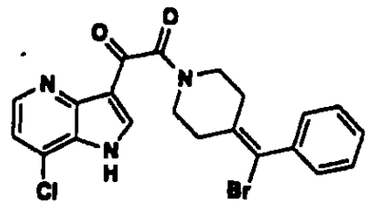
Una mezcla del compuesto del ejemplo 101 (35 mg, 0.087 mmol), 5-tri-n-butilestananilpirazina-2-ilaminal (135 mg, 0.35 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (202 mg, 0.174 mmol) y dioxano (1 mL) en un tubo sellado, se calentó a 160°C durante 0.5 h con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (9.2 mg, 0.020 mmol, 23%) como un sólido anaranjado.

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 0.5H), 8.79 (s, 0.5H), 8.77 (s, 0.5H), 8.77 (s, 0.5H), 8.72 (d, J= 6.4 Hz, 0.5H), 8.69 (d, J= 6.4 Hz, 0.5H), 8.45 (d, J= 6.4 Hz, 0.5H), 8.45 (d, J= 6.4 Hz, 0.5H), 8.16 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.5H), 7.50-7.32 (m, 5H), 3.99 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.85 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.93 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.66 (dd, J= 6.1,5.8 Hz, 1H), 2.60 (t, J= 5.8 Hz, 1H).

CLEM: m/e 464 $(M+H)^+$.

Ejemplo 107

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



A una solución de ácido (7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-oxo-acético (191 mg, 0.87 mmol), sal del clorohidrato de 4-(bromofenilmetilen)-piperidina (245 mg, 0.85 mmol) y diisopropiletilamina (440 mg, 3.4 mmol) en cloroformo (10 mL), se le agregó BOPCl (261 mg, 1.02 mmol). La solución de reacción se agitó dos días, se trató con diisopropiletilamina adicional (440 mg, 3.4 mmol) y BOPCl (130 mg, 0.50 mmol) y se agitó tres días. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título mostrado (293 mg, 0.64 mmol, 75%) como un sólido blanco.

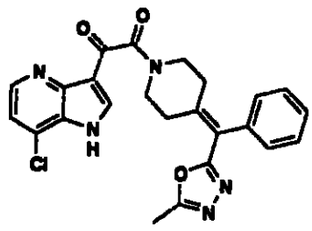
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J = 5.5 Hz, 0.5H), 8.75-8.72 (m, 0.5H), 8.72 (s, 0.5H), 8.71 (s, 0.5H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 5H), 3.80 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.58 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.48 (br s, 1H), 2.78 (t, 7= 5.5 Hz, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.39 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 2.32 (br s,

1H),

CLEM: m/e 458 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108

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



El éster tert-butílico del ácido 4-[(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil-metilene]-piperidin-1-carboxílico (30 mg, 0.085 mmol) se agitó con HCl 4.0M en dioxano (2.0 mL) durante 2 horas, y luego se concentró bajo vacío. El residuo resultante, ácido (7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-oxo-acético (27 mg, 0.12 mmol), y diisopropiletilamina (0.5 mL, 2.9 mmol) se disolvieron en cloroformo (2 mL) y se trataron con BOPCl agregado (34 mg, 0.13 mmol). La solución de reacción se agitó tres días, se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por CLAR preparativa para proporcionar la sal TFA del compuesto del título mostrado (43 mg, 0.075 mmol, 89%) como un sólido blanco opaco.

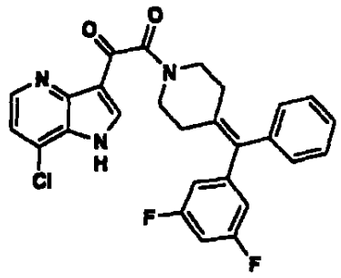
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 0.5H), 8.77 (s, 0.5H), 8.61

(d, J= 6.1 Hz, 0.5H), 8.59 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.86 (d, 7=6.1 Hz, 0.5H), 7.84(d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.46-7.18 (m, 5H), 3.92 (dd, 7= 6.1,5.8 Hz, 1H), 3.79 (t, 7= 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.54 (dd, J= 6.1, 5.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.48-2.42 (m, 1H).

CLEM: m/e 462 $(M+H)^+$.

Ejemplo 109

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



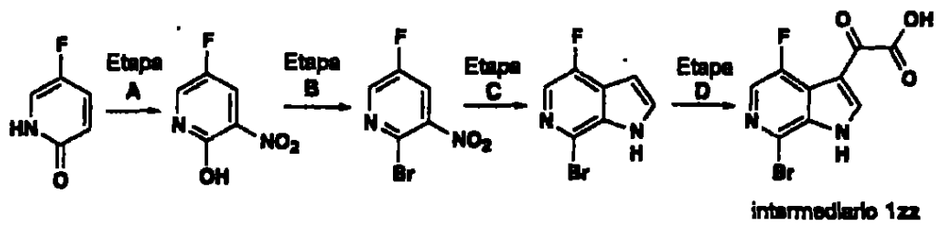
El éster tert-butílico del ácido 4-[(3,5-Difluoro-fenil)-fenil-metilen]-piperidin-1-carboxílico (29 mg, 0.074 mmol) se agitó con HCl 4.0M en dioxano (2.0 mL) durante 2 horas y luego se concentró bajo vacío. El residuo resultante, ácido (7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-oxo-acético (27 mg, 0.12 mmol), y diisopropiletilamina (0.5 mL, 2.9 mmol) se disolvieron en cloroformo (2 mL) y se trataron con BOPCl

agregado (34 mg, 0.13 mmol). La solución de reacción se agitó tres días, se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó por CLAR preparativa para proporcionar la sal TFA del compuesto del título mostrado (37 mg, 0.061 mmol, 83%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 0.5H), 8.70 (s, 0.5H), 8.59 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 8.58 (d, 7=6.1 Hz, 0.5H), 7.80 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 7.79 (d, 7=6.1 Hz, 0.5H), 7.39-7.12 (m,5H), 6.87-6.71 (m, 3H), 3.81 (p, 7=5.8 Hz, 1H), 3.60 (p, 7= 5.6 Hz, 1H), 2.52 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.41 (p, J = 6.0 Hz, 1H), CLEM: m/e 492 $(M+H)^+$.

Intermediario 1zz

El Intermediario 1zz, se preparó de conformidad con el siguiente esquema de reacción:



intermediario 1zz

A) vapor de HNO_3, H_2SO_4;

B) $POBr_3$/DMF, 110°C;

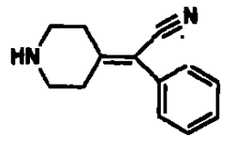
C) bromuro de vinilmagnesio, THF, -78°C ~ -20°C

D) $AlCl_3$, cloruro de metiletilimidazolio, $ClCOCO_2Me$

El Intermediario 1zz se aisló como un sólido

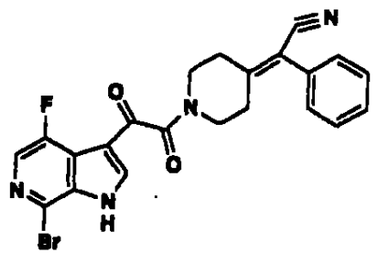
blanco. CL/EM: (ES^+) m/z $(M+H)^+$ = 289. Tr = 0.85min.

Intermediario 2zz



El compuesto del título se preparó de conformidad con los Procedimientos Generales descritos antes.

Intermediario 3zz

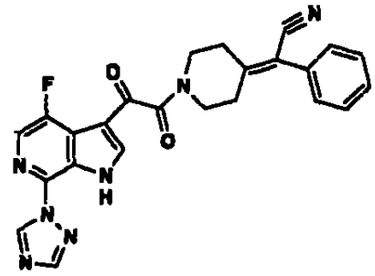


Una mezcla del intermediario 1zz (760 mg, 2.65 mmol), Intermediario 2zz (577 mg, 2.92 mmol), HOBT (811 mg, 5.30 mmol) EDAC (1.0 g, 5.30 mmol) y NMM (1.80 ml, 15.90 mmol) en DMF (5.0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución resultante se diluyó con acetato etílico (30 ml), luego se lavó con agua (25 ml x 2) y salmuera (20ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó en metanol. Después de la filtración, el sólido was se secó

en aire para proporcionar el compuesto del título (385mg, 31%). ^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$): 9.41 (bs, 1H); 8.27-8.26 (m, 1H); 8.12-8.10 (m, 1H); 7.44-7.25 (m, 5H); 3.95-2.59 (m, 8H). CL/EM: (ES^+) m/z $(m+H)^+$ = 469. Tr = 1.52 min.

Ejemplo 110

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

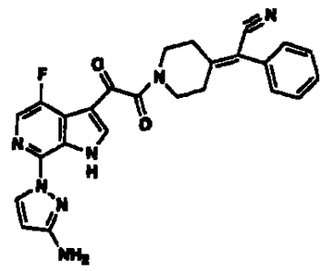


El compuesto del título se preparó a partir del intermediario 3zz (300 mg, 0.64 mmol) siguiendo el procedimiento descrito antes (Cu coupling) usando los siguientes reactivos y cantidades: 1,2,3-triazol (1.3g, 19.2mmol); carbonato de potasio (88mg, 0.6 4mmol); Cobre (41mg, 0.64mmol). El compuesto del título se obtiene como un sólido café (78mg, 27%).

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$): 11.09(bs, 1H); 9.28-9.27(m, 1H); 8.32-8.31(m, 1H); 8.22(m, 1H); 8.09-8.08(m, 1H); 7.49-7.25(m, 5H); 3.96-2.61(m, 8H). CL/EM: (ES^+) m/z $(m+H)^+$ = 456, Tr = 1.56 min.

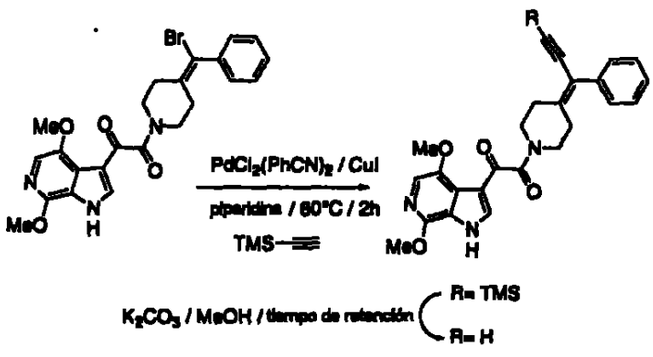
Ejemplo 111

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



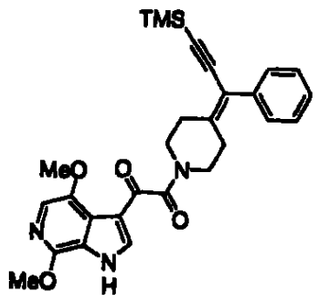
El compuesto del título se preparó a partir del intermediario 3zz (105mg, 0.22mmol) de conformidad con los Procedimientos Generales descritos antes (acoplamiento de Cu) usando los siguientes reactivos y cantidades: 3-aminopirizol (450mg, 5.41mmol); carbonato de potasio (30mg, 0.22mmol); Cobre (16mg, 0.25mmol). El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo (13.6mg, 3.5%). ^{1}H RMN (300MHz, DMSO): 12.40 (bs, 1H); 8.37-8.29(m, 2H); 8.08-8.02(m, 1H); 7.55-7.35(m, 5H); 5.93-5.90(m, 1H); 3.85-2.49(m, 8H). CL/EM: (ES$^+$) m/z $(m+H)^+$ = 470, Tr = 1.57 min.

ESQUEMA DE REACCIÓN 31



Ejemplo 112

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

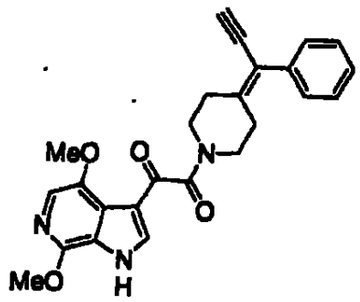


Como se muestra en el Esquema de reacción 31, a una solución de 1-[4-(1-bromo-1-fenil-metileno)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0.094 g, 0.195 mmol), $PdCl_2(PhCN)_2$ (0.005 g, 0.0117 mmol), y CuI (0.005 g, 0.0252 mmol) en piperidina (1.5 mL), se le agregó trimetilsililacetileno (0.070 mL, 0.495 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas y el solvente se removió in vacuo. El residuo se diluyó con EtOAc y H_2O, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron, y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.038 g, 39%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (s, br, 1H), 7.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 6H), 3.89 y 3.87 (s, 3H), 3.82 y 3.81 (s, 3H),

3.59 (t , J = 6.0, 1H), 3.59 (dd. J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 3.50 (t, J= 5.8Hz, 1H), 2.82, (t, J= 5.8Hz; 1H), 2.75, (t, J= 5.8Hz, 1H), 2.43, (t, J= 5.8Hz, 1H), 2.35, (t, J= 5.8Hz, 1H), 0.12 y 0.06 (s. 9H). CLEM m/e 502 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113

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

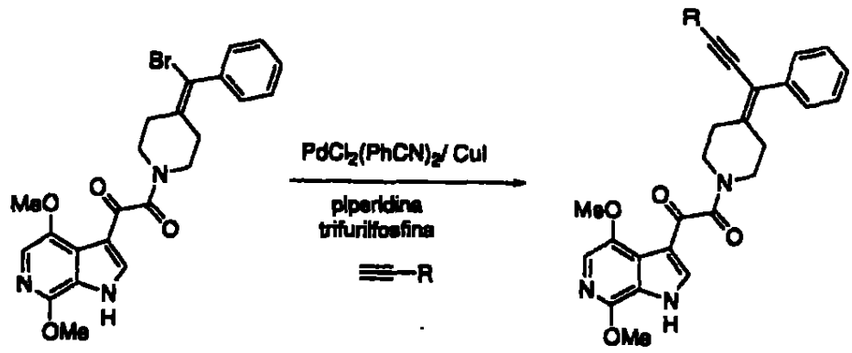


A una solución de 1-[4-(1-fenil-1-(2-trimetilsililetin-1-il)-metileno)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0.035 g, 0.0699 mmol) en MeOH (1 mL), se le agregó K_2CO_3 (0.010 g, 0.0724 mmol) y la mezcla se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla luego se evaporó y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.027.g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.10 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 3.0, 9.1 Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 6H), 3.92 y 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J= 5.8 Hz,

1H), 3.52 (dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 1H), 3.32 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J= 5 .8, 6.1 Hz, 1H), 2.76 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.45 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 5.8, 6.1 Hz, 1H), 1.85 (br s, 1H).

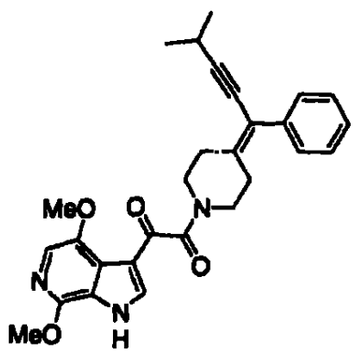
CLEM m/e 430 $(M+H)^+$.

ESQUEMA DE REACCIÓN 47



Ejemplo 114

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



Método General: Como se muestra en el Esquema de reacción 47, a una mezcla de 1-[4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0.101 g, 0.208 mmol), $PdCl_2(PhCN)_2$ (0.004 g. 0.0107 mmol), tri-2-furilfosfina (0.010 g, 0.045 mmol), CuI (0.004 g, 0.023 mmol), se le agregó piperidina (2 mL), seguido por isopropilacetileno (0.11 mL, 1.07 mmol). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 3 horas y el solvente luego se removió in vacuo. El residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título (0.212 g, 22%).como un sólido amarillo ligero:

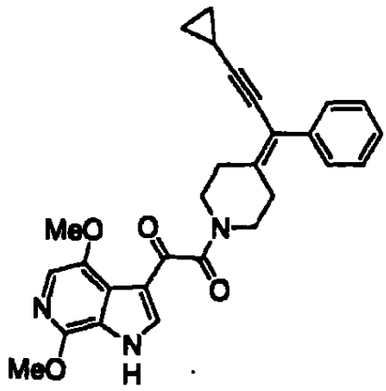
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (1:1 mezcla de rotámeros) 8.02 y 7.99 (s, 1H), 7.45 y 7.43 (s, 1H), 7.37-7.23 (m, 6H), 4.04 y 4.03, (s, 3H), 3.93 y 3.92 (s, 3H), 3.84 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J= 5.5, 5.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.78 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 2.49 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.73 y 2.67 (pent, J= 6.8 Hz, 1H), 2.49 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.41 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 1.21 y 1.14 (d, J= 6.8 Hz, 6H).

CLEM m/e 472 $(M+H)^+$.

Los Ejemplos de compuesto 115-118 se prepararon de conformidad con el método del Ejemplo 114.

Ejemplo 115

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



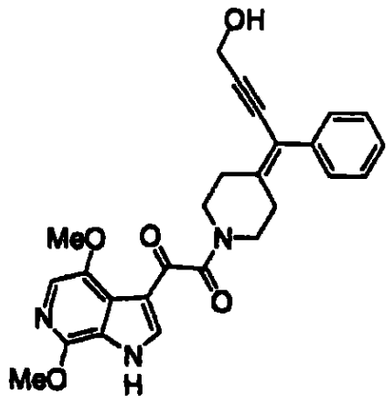
Preparado de conformidad con el método general para dar el compuesto del título (21% de rendimiento) como un sólido:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 y 9.16, (s, 1H), 8.02 y 8.01, (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.46 y 7.43 (s, 1H), 7.37-7.20 (m, 5H), 4.05 y 4.03 (s, 3H), 3.93 y 3.92 (s, 3H), 3.83 (dd, J =5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, J= 5.5, 6.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J= 5.6, 6.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J= 5.5, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.75 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 2.38 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H), 0.85-0.63 (m, 4H).

CLEM m/e 468 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116

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



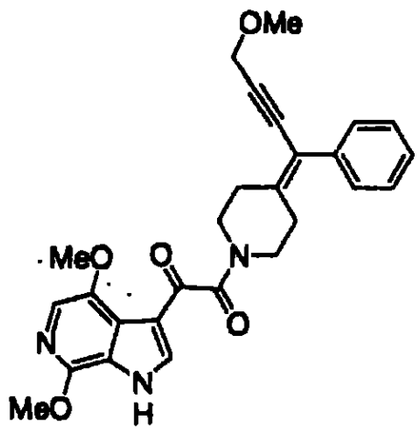
Preparado de conformidad con el método general para dar, después de la cristalización a partir de MeOH, el compuesto del título (22% de rendimiento) como un sólido:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 y 8.05 (d J= 3.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 4.44 y 4.38 (s,.2H), 4.05 y 4.04 (s, 3H), 3.95 y 3.94 (s, 3H), 3.85 (dd, J= 5.8, 6.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.56 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, J= 5.5, 5.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J= 6.3, 5.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.50 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.41 (t, J= 5.8 Hz, 1H).

CLEM m/e 460 $(M+H)^+$.

Ejemplo 117

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



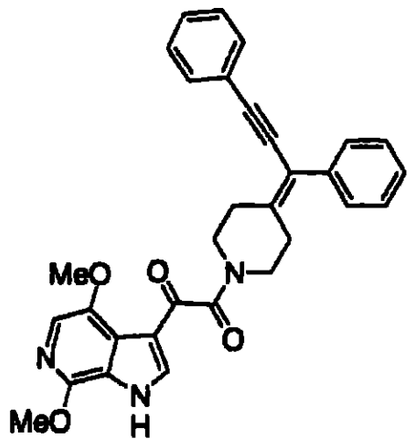
Preparado de conformidad con el método general para dar el compuesto del título (59% de rendimiento) como un sólido:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 y 9.14 (br s, 1H), 8.02 y 8.01 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.46 y 7.44 (s, 1H), 7.39-7.23 (m, 5H), 4.28 y 4.22 (s, 1H), 4.05 y 4.04 (s, 3H), 3.93 y 3.92 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J= 5.8, 6.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H), 3.39 y 3.34 (s, 3H), 2.88 (dd, = 5.8, 6.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J= 5.8, 6.3 Hz, 1H), 2.43 (dd, J= 5.8, 5.6 Hz, 1H).

CLEM m/e 474 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118

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



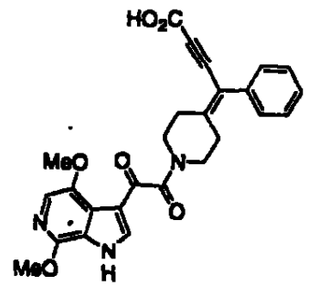
Preparado de conformidad con el método general para dar el compuesto del título (29% de rendimiento) como un sólido:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.04 y 8.02 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 11H), 4.05 y 4.04, (s, 3H), 3.94 y 3.93 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.69 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J= 5.5, 5.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J= 5.1, 6.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.8, 6.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J= 5.8, 5.5 Hz, 1H), 2.56 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 2.49 (t, J= 5.8 Hz, 1H).

CLEM m/e 506 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119

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



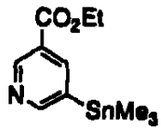
A una solución de LDA [preparada a partir de iPr_2NH (0.15 mL, 1.070 mmol) y n-BuLi (0.52 mL, 0.936 mmol)] en THF (3 mL) a -78°C bajo Ar, se le agregó 1-[4-(1-fenil-1-etinil-metilen)-piperidin-1-il]-2-(4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il)-etano-1,2-diona (0.160 g, 0.373 mmol). La solución se permitió que se agitara durante 30 minutos y luego se le agregó un exceso grande de hielo seco en polvo directamente al matraz. La mezcla la mezcla se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó con HCl acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y Las capas orgánicas combinadas se lavaron (H_2O, salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.026 g, 15%):

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 y 8.12 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 6H), 4.04 y 4.03, (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.88 (m 1H), 3.69 (dd, J= 5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.42 (m, 1H),

3.13-3.11 (m, 1H), 2.97 (dd, J= 5.3, 6.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J= 5.1, 6.3 Hz, 1H), 2.54 (dd, J= 5.5, 6.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, J= 5.1, 6.3 Hz, 1H).

CLEM m/e 474 $(M+H)^+$.

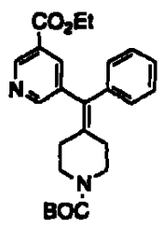
Preparación de 3-Trimetilestanil-5-carboxietilpiridina:



Una mezcla de 3-bromo-5-carboxietilpiridina (0.108 g, 0.469 mmol), hexametildiestaño (0.088 mL, 0.422 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.010 g, 0.008 mmol) en THF seco (2 mL) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 minutos. El recipiente de reacción luego se selló y la mezcla se calentó a 80°C (temperatura del baño de aceite) durante 16 horas. La mezcla enfriada luego se evaporó hasta secarse y el residuo se procesó por cromatografía (SiO_2/ hexano-EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (0.113 g, 77%) como un aceite amarillo claro:

CLEM: m/e 316 $(M+H)^+$.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-(5-carboxietilpiridin-3il)-metilen)-piperidin-1-carboxílico:

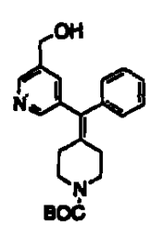


Una mezcla de 3-trimetilestanil-5-carboxietilpiridina (0.298 g, 0.949 mmol) y éster tert-butílico del ácido 4-(1-bromo-1-fenil-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.334 mL, 0.949 mmol) en THF seco (5 mL) se desgasificó con una corriente de burbujas de Ar durante 10 minutos. A esta solución se le agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0.033 g, 0.047 mmol) y luego el recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 90°C (temperatura del baño de aceite) durante 16 horas. La mezcla enfriada luego se evaporó hasta secarse y el residuo se procesó por cromatografía (SiO_2/ hexano-EtOAc, 7:3) para dar el compuesto del título (0.294 g, 73%) como un aceite amarillo claro:

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.48 (s, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (m,3H).

CLEM: m/e 423 $(M+H)^+$.

Preparación de éster tert-butílico del ácido 4-(1-Fenil-1-(5-hidroximetilpiridin-3il)-metilen)-piperidin-1-carboxílico:



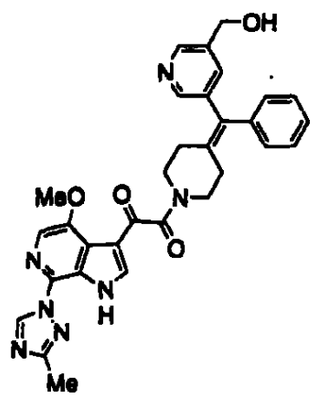
A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-(1-

fenil-1-(5-carboxietilpiridin-3il)-metilen)-piperidin-1-carboxílico (0.058 g, 0.137 mmol) en THF seco (2 mL), se le agregó LAH (0.334 mL, 0.949 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales, y luego se apagó con una solución saturada acuosa de sal de Rochelle (5 mL). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse para dar el compuesto del título (0.046 g, 87%) como un aceite café claro:

CLEM: m/e 381 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120

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



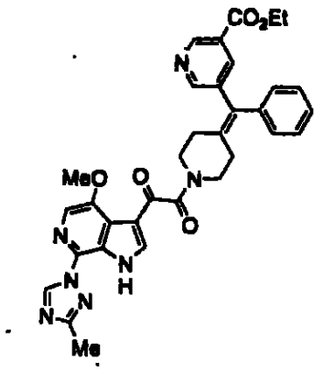
Preparado análogamente al Método General del Ejemplo 70 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8% de rendimiento):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.49-8.41 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 7.75 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 4H), 1.60 (br s, 1H).

CLEM: m/e 564 $(M+H)^+$.

Ejemplo 121

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



Preparado análogamente al Método General del Ejemplo 70 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (12% de rendimiento):

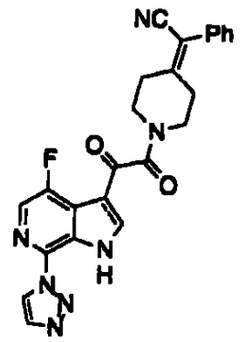
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37-7.07 (m, 6H), 4.38 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.38 (t, J= 7.1 Hz, 3H).

CLEM: m/e 606 $(M+H)^+$.

Procedimientos Experimentales Adicionales

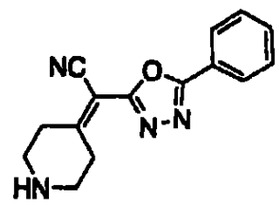
Ejemplo 129a

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



El Ejemplo 129a se preparó análogamente al Ejemplo 110.

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

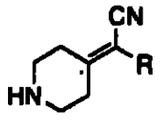


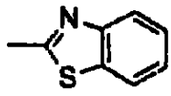
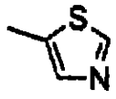
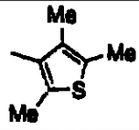
A una mezcla de N-Boc-4-piperidona (0.200 g, 1.00 mmol) y 2-(cianometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol en THF seco (5 mL), a 5°C bajo Ar, se le agregó una solución de NaHMDS (1M en THF, 1.1 mL, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó luego a

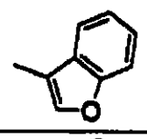
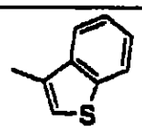
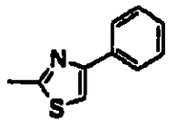
temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se apagó con MeOH (1 mL) y luego la mezcla se evaporó hasta secarse. El residuo se tomó en HCl-dioxano (4 M, 2 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 horas antes de evaporar nuevamente hasta secarse. El residuo se tomó en EtOAc, se lavó ($NaHCO_3$ x2 saturado, salmuera), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el compuesto del título (0.212 g, 80%) como un semi-sólido rojo oscuro, que se usó como tal en la siguiente etapa:

CLEM m/e 267 $(M+H)^+$.

TABLA X: Intermediarios de cianovinilpiperidina representativos

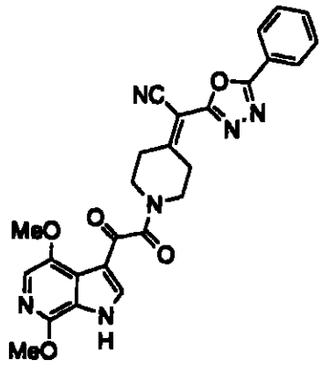


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	CLAR: m/e $(M+H)^+$
1		70	256
2		50	206
3		83	247
4		100	205

5		100	239
6		91	255
7		82	282

Ejemplo 122

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



Método General: A una solución de cloruro de oxalilo (0.030 mL, 0.34 mmol) en DCM (4 mL), a 5°C bajo Ar, se le agregó DMF (0.02 mL) y la agitación continuó a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla luego se enfrió a -20°C, una solución de ácido 4,7-dimetoxi-6-azaindol-3-il-

oxoacético (0.060 g, 0.24 mmol) en NMP-DCM (1:2, 1.5 mL) se le agregó gota a gota, y la agitación continuó a -20°C durante 1 hora. A esta mezcla se le agregó una mezcla de 4-[1-ciano-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metilen]-piperidina (0.064 g, 0.24 mmol) y base Hünig (0.080 mL, 0.48 mmol) en DCM (1.5 mL). Esta mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora y luego se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el compuesto del título (0.037 g, 31%) como un sólido color beige:

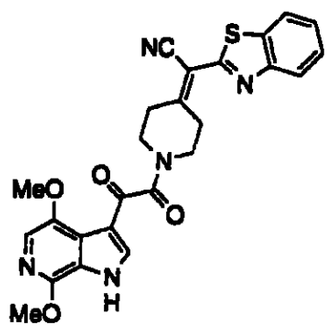
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (m, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.99 (m, 2H).

CLEM m/e 499 $(M+H)^+$.

Los Ejemplos de compuesto 123-129 se prepararon análogamente al Ejemplo 122.

Ejemplo 123

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



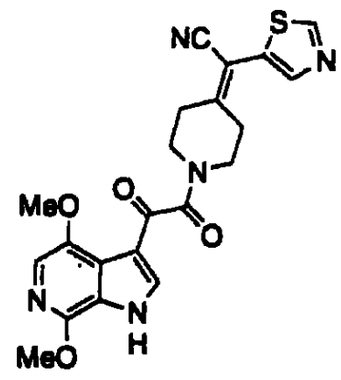
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título (20% de rendimiento) como un sólido color beige:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.95 (m, 2H).

CLEM m/e 488 $(M+H)^+$.

Ejemplo 124

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



Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título (51% de rendimiento) como un sólido blanco:

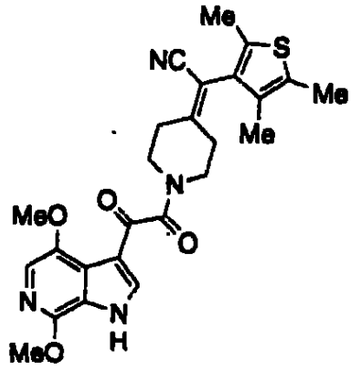
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (br s, 1H), 8.79 (s, 0.5H),

8.72 (s, 0.5H), 7.96 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (s, 0.5H), 7.36 (s, 0.5H), 3.99 (s, 3H),3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (dd,J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd,J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.50 (dd,J= 6.0, 5.6 Hz, 1H), 3.14 (dd,J= 6.1, 6.0 Hz, 1H), 3.08 (dd,J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.90 (dd,J= 6.1, 6.0 Hz, 1H), 2.84 (dd,J= 5.6, 3.9 Hz, 1H).

CLEM m/e 438 $(M+H)^+$.

Ejemplo 125

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

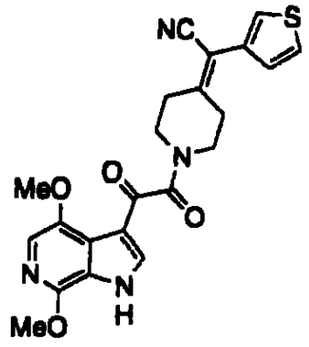


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título (2% de rendimiento) como un sólido amarillo:

CLEM m/e 479 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126

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

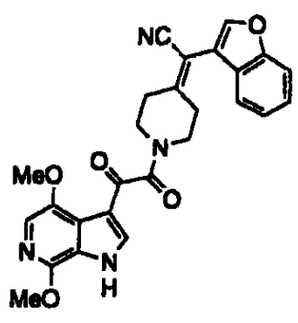


Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título (7% de rendimiento) como un sólido blanco:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (br s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 4.19 (s, 1.5H), 4.17 (s, 1.5H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.61 (m, 2H). CLEM m/e 437 $(M+H)^+$.

Ejemplo 127

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



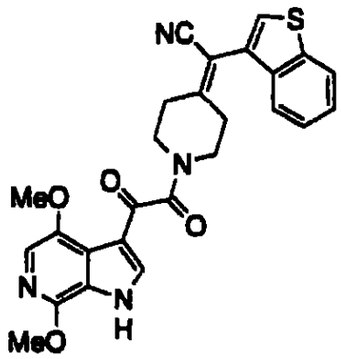
Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título (5% de rendimiento) como un sólido blanco:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (br s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.5-7.2 (m, 5H), 4.03 (s, 1.5H), 4.01 (s, 1.5H), 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 1.5H), 3.83 (s, 1.5H), 3.63 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.56 (m, 2H).

CLEM m/e 471 $(M+H)^+$.

Ejemplo 128

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



Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título (20% de rendimiento) como un sólido blanco:

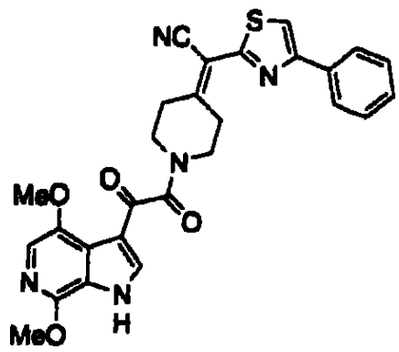
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (br s, 1H), 8.00 (s, 0.5H), 7.97 (s, 0.5H), 7.83 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 4.05 (s, 1.5H), 4.02 (s, 1.5H), 3.90 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.86

(s, 1.5 Hz), 3.85 (s, 1.5H), 3.63 (m, 3H), 3.35 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, J= 6.1, 5.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, J= 5.6, 5.5 Hz, 1H).

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

Ejemplo 129

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



Preparado de conformidad con el método general anterior para dar el compuesto del título (15% de rendimiento) como un sólido blanco:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (br s, 1H), 8.0-7.75 (m, 3H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 4H), 4.02 (s, 1.5H), 4.01 (s, 1.5H), 3.91 (dd, J= 6.0, 6.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.42 (dd, J= 6.0, 5.6 Hz, 1H), 3.39 (dd, J= 5.6, 5.5 Hz, 1H) 2.96 (dd, J= 6.0, 5.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J= 6.1, 5.6 Hz, 1H).

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

Biología

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

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

Células:

Producción de virus-Línea celular de riñón embriónica humana, 293T, se propagó en un medio Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contiene suero de bovino fetal al 10% (FBS, Sigma, St. Louis , MO).

Infección del virus- Línea celular epitelial humana, HeLa, que expresa el receptor del VIH-1 CD4 se propagó en un medio Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contiene suero de bovino fetal al 10% (FBS; Sigma, St. Louis, MO) y complementado con 0.2 mg/mL de Geneticina (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Virus - Los virus que reportan infección de ronda sencilla se producen al co-transfectar 293 células de riñón

embriónico humanas con un vector de expresión de ADN que envuelve el VIH-1 y un ADNc proviral que contiene una mutación de retiro envuelta y el gen reportero de luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef del VIH-1 (Chen et al, Ref. 41). Las transfecciones se realizan usando reactivo lipofectAMINA PLUS como se describe por el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Experimento

1. Se colocan células HeLa CD4 en placas de 96 pozos a una densidad de células de 1 X 10^4 células por pozo en 100 µl de un medio Eagle modificado de Dulbecco que contiene suero de bovino fetal al 10 % y se incubó durante la noche.
2. El compuesto se le agregó en 2 µl de una solución de dimetilsulfóxido, para que la concentración del ensayo final fuera de ≤10 µM.
3. 100 µl de virus reportero infeccioso de ronda sencilla en un medio Eagle modificado de Dulbecco se le agregó luego a las células en la placa y el compuesto a una multiplicidad de infección (MOI) de 0.01, resultando en un volumen final de 200 µl por pozo.
4. Las células viralmente infectadas se incubaron a 37 grados Celsius, en un incubador de CO_2, y se cosecharon 72 horas después de la infección.
5. La infección viral se observó al medir la expresión de

luciferasa del ADN viral en las células infectadas usando un kit de ensayo del gen reportero de luciferasa, como se describe por el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Los sobrenadantes de las células infectadas se removieron y 50 µl de solución amortiguadora de lisis se le agregó por pozo. Después de 15 minutos, 50 µl de reactivo de luciferasa recientemente reconstituido se le agregó por pozo. La actividad de la luciferasa luego se cuantificó al medir la luminiscencia usando un contador de escintilación microbeta Wallac.

6. El porcentaje de inhibición de cada compuesto se calculó al cuantificar el nivel de expresión de luciferasa en las células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje del que se observa por la células infectadas en la ausencia del compuesto y se substrajo como un valor determinado desde 100.

7. Un EC_{50} proporciona un método para comparar la potencia antiviral de los compuestos de esta invención. La concentración efectiva por cincuenta por ciento de inhibición (EC_{50}) se calcula con el software de colocación de curva Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, las curvas se generan a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 diferentes concentraciones usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos EC_{50} para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la

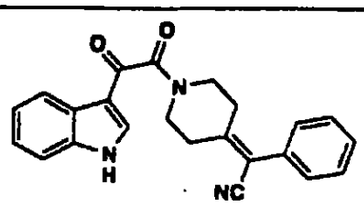
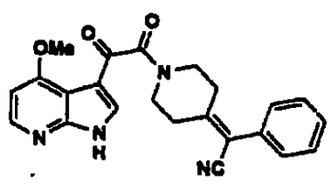
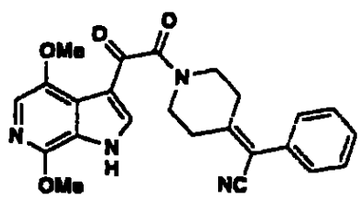
principal para los datos en la Tabla 2.

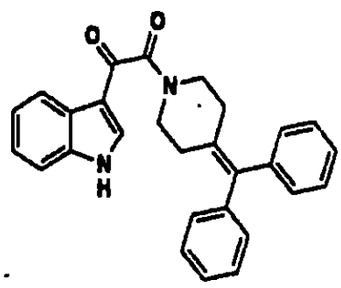
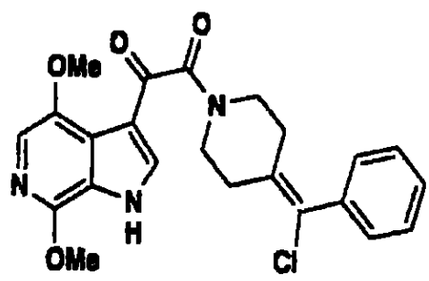
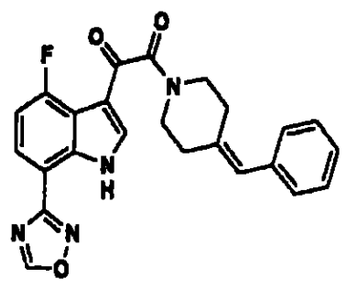
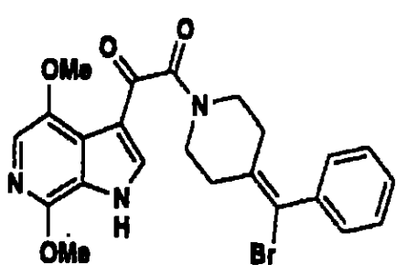
Resultados

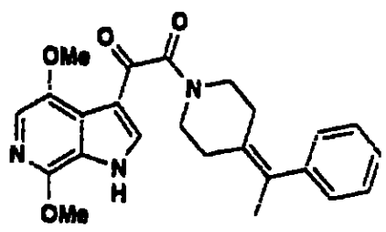
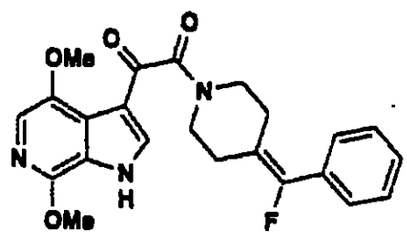
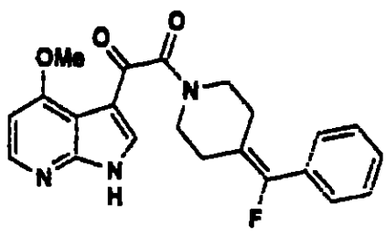
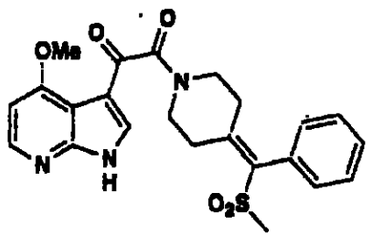
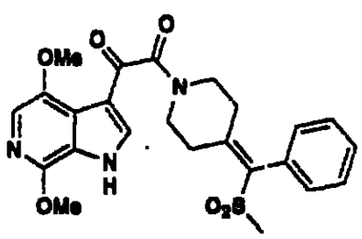
Tabla 1. Datos biológicos importantes para EC_{50s}

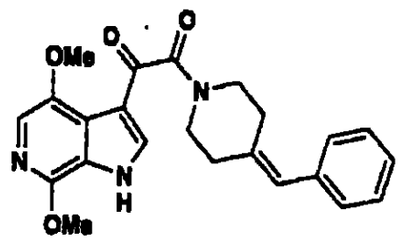
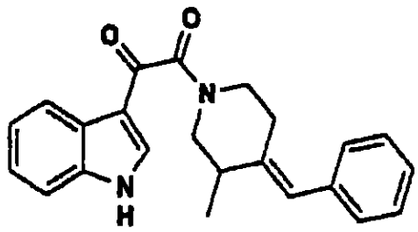
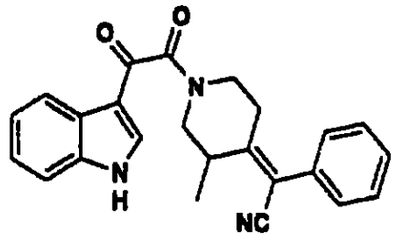
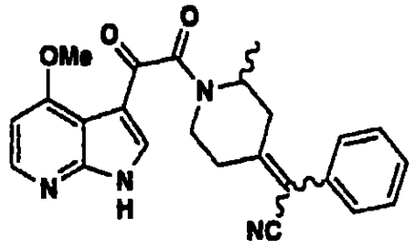
Compuestos con EC_{50s}>5μM	Compuestos con EC_{50s}>1 μM pero <5μM	Compuestos con EC_{50}<1 μM
Grupo C	Grupo B	Grupo A

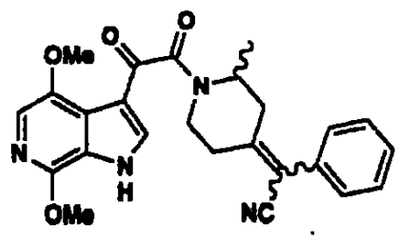
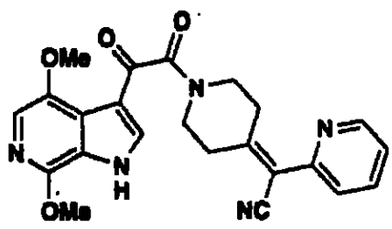
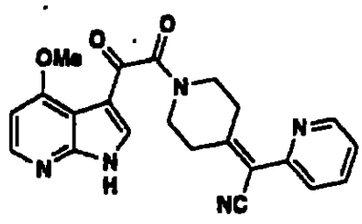
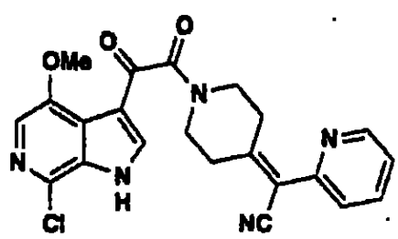
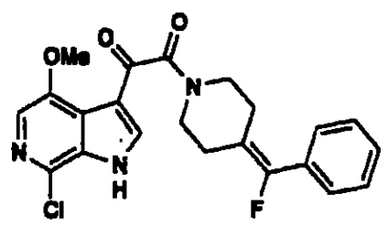
Tabla 2

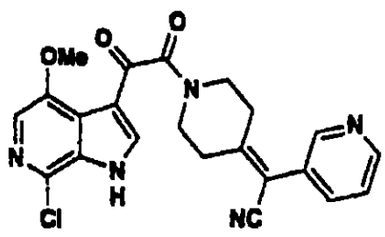
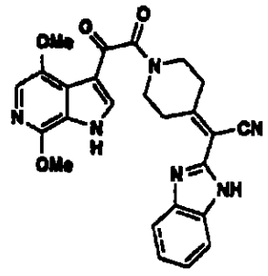
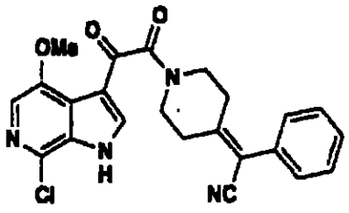
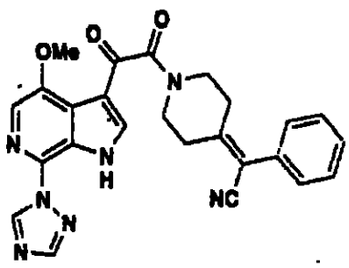
Compuesto Número	Estructura	EC_{50} Grupo de Tabla 1
Ia Ejemplo 1		B
Ib Ejemplo 2		A
Ic Ejemplo 3		A

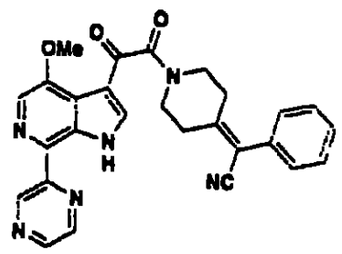
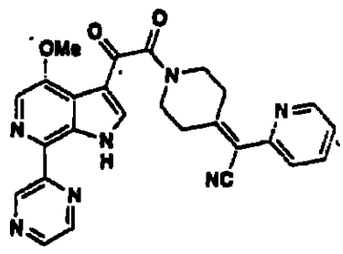
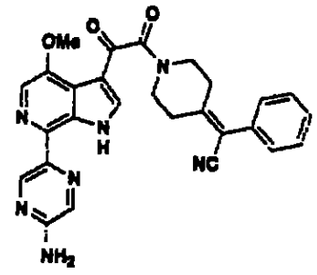
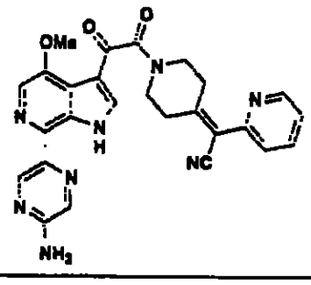
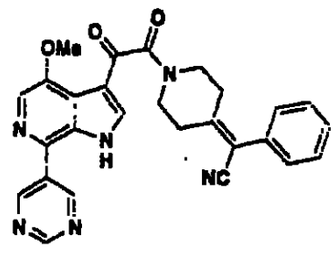
Id Ejemplo 4		B
Ie Ejemplo 5		A
If Ejemplo 6		A
Ig Ejemplo 7		A

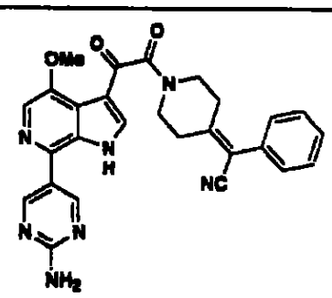
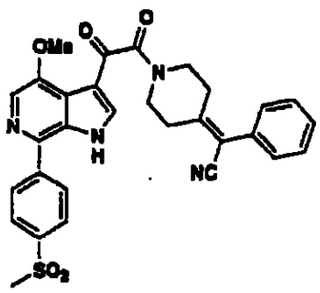
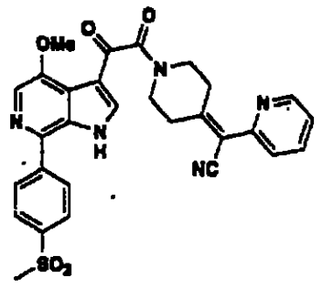
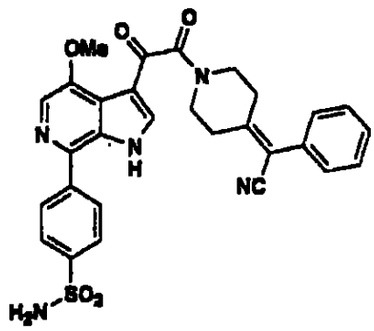
Ih Ejemplo 8		A
Ii Ejemplo 9		A
Ij Ejemplo 10		A
Ik Ejemplo 11		
Il Ejemplo 12		B

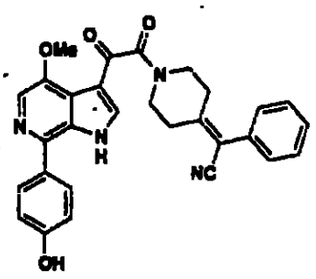
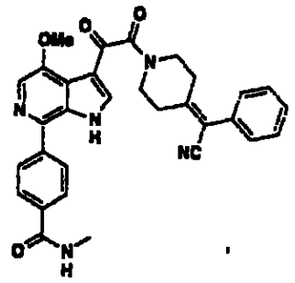
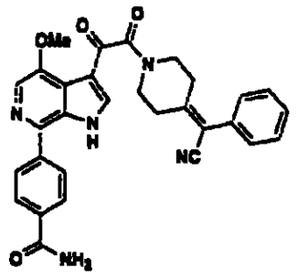
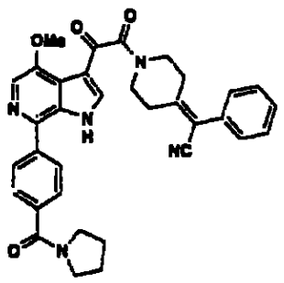
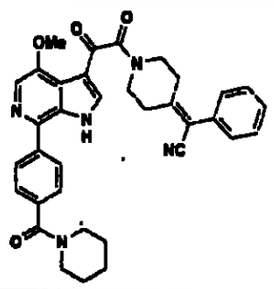
Im Ejemplo 13		C
In ejemplo 14		B
Io Ejemplo 15		A
Ip Ejemplo 16		A

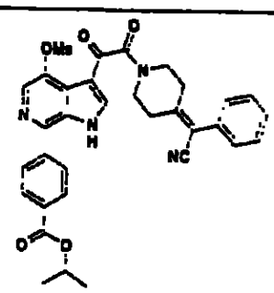
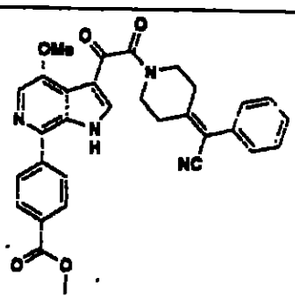
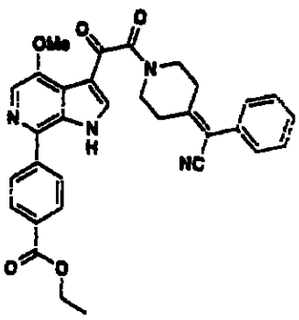
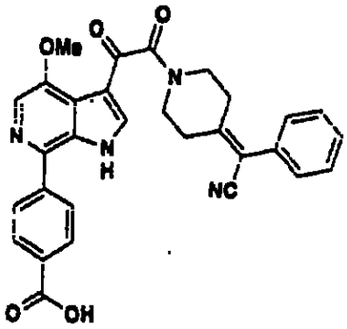
Iq Ejemplo 17		A
Is Ejemplo 18		A
It Ejemplo 19		A
Iu Ejemplo 20		A
Iv Ejemplo 21		A

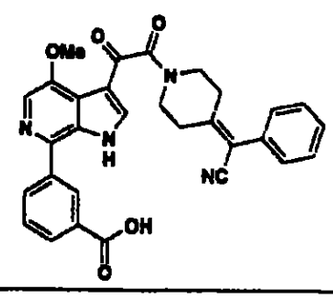
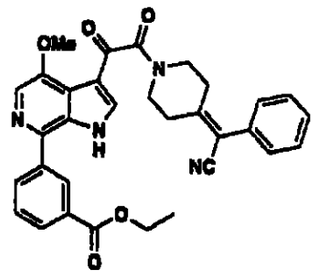
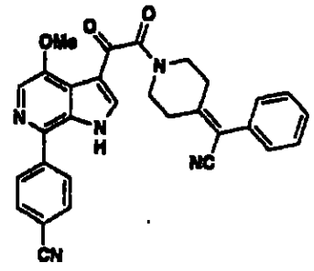
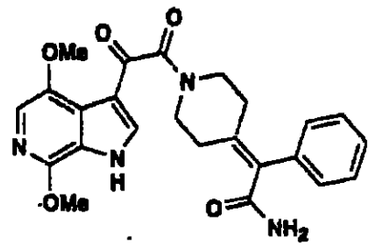
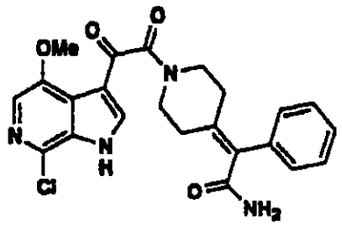
Iw Ejemplo 22		A
Ix Ejemplo 23		A
Iy Ejemplo 24		A
Ejemplo 25		A

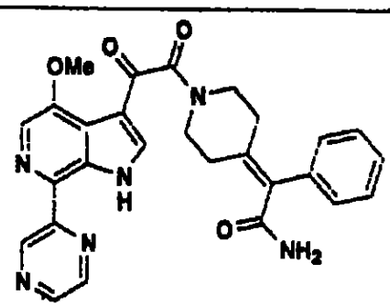
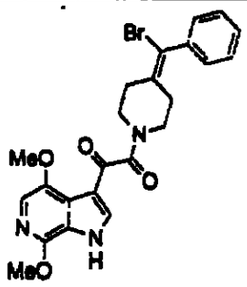
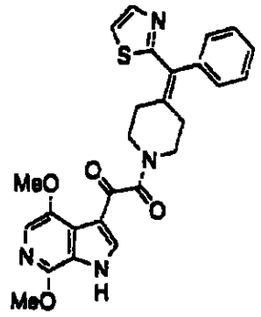
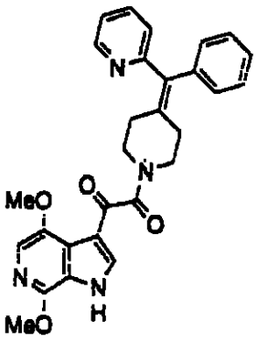
I-C-001 Ejemplo 26		A
I-C-002 Ejemplo 27		A
I-C-003 Ejemplo 28		A
I-C-004 Ejemplo 29		A
I-C-005 Ejemplo 30		A

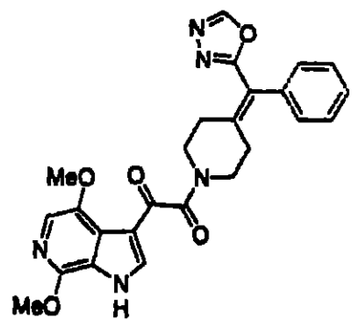
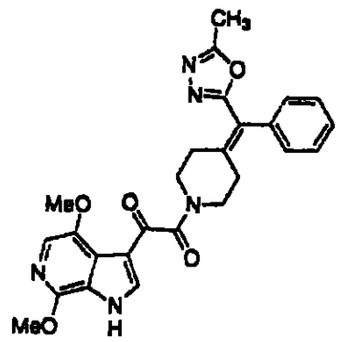
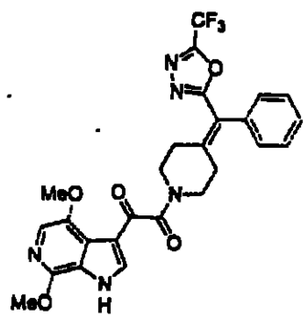
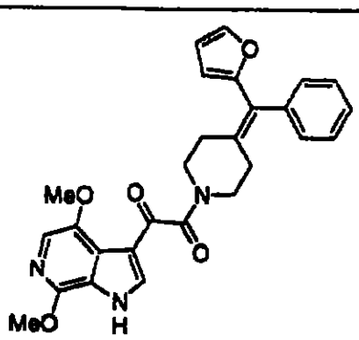
I-C-006 Ejemplo 31		A
I-C-007 Ejemplo 32		A
I-C-008 Ejemplo 33		A
I-C-009 Ejemplo 34		A

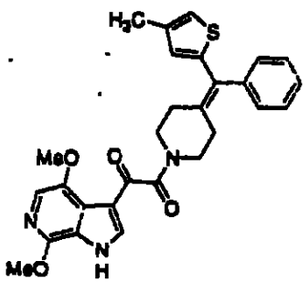
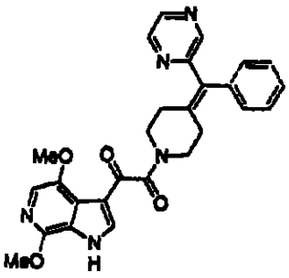
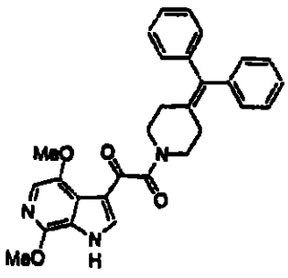
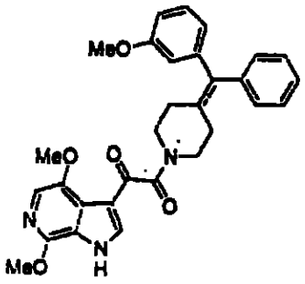
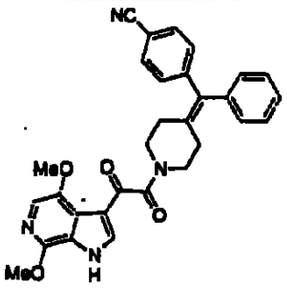
I-C-010 Ejemplo 35		A
I-C-011 Ejemplo 36		A
I-C-012 Ejemplo 37		A
I-C-013 Ejemplo 38		A
I-C-014 Ejemplo 39		A

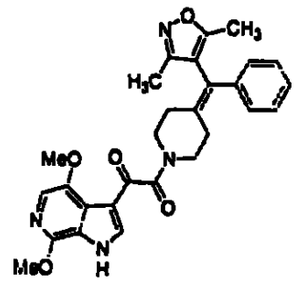
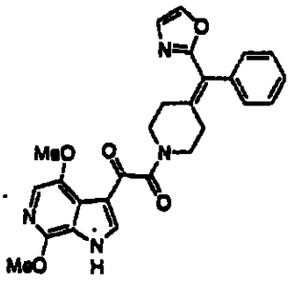
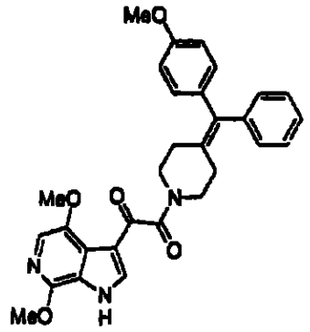
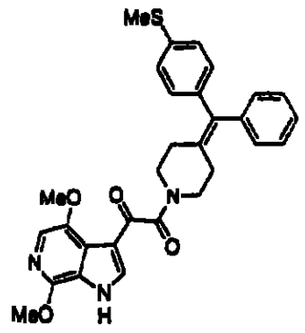
I-C-015 Ejemplo 40		A
I-C-016 Ejemplo 41		A
I-C-017 Ejemplo 42		A
I-C-018 Ejemplo 43		A

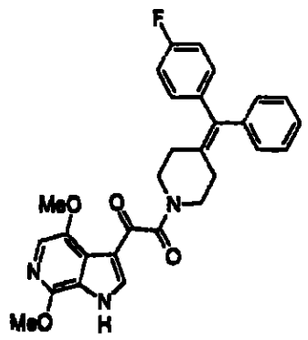
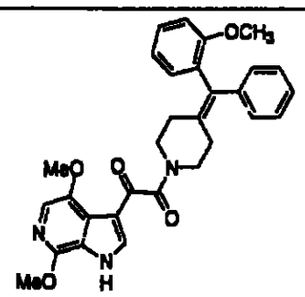
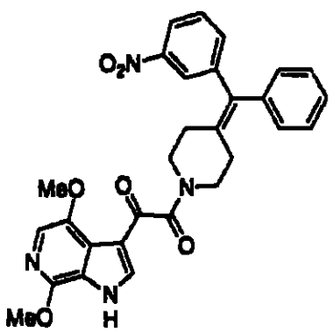
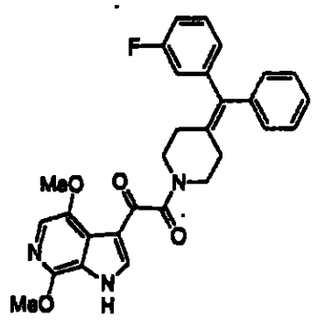
I-C-019 Ejemplo 44		A
I-C-020 Ejemplo 45		A
I-C-021 Ejemplo 46		A
I-A-001 Ejemplo 47		A
I-A-002 Ejemplo 48		B

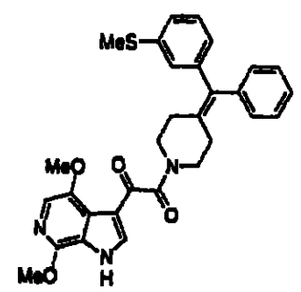
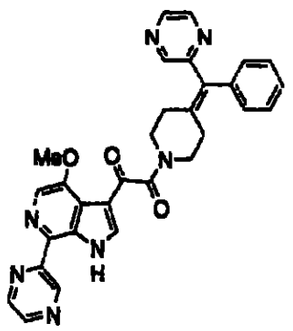
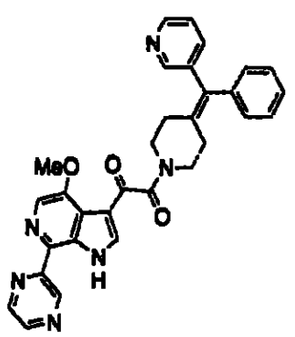
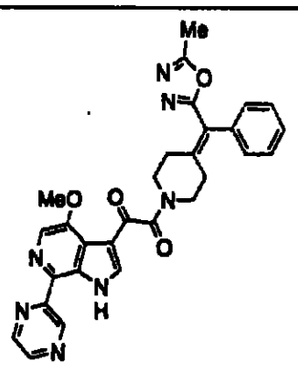
I-A-003 Ejemplo 49		A
Ejemplo 48a		A
Ejemplo 49a		A
Ejemplo 50		A

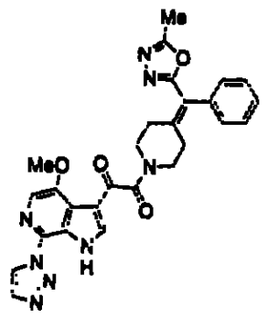
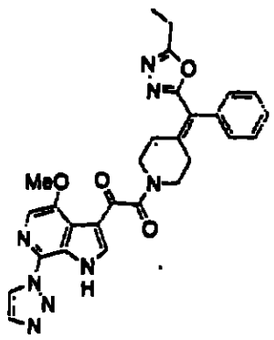
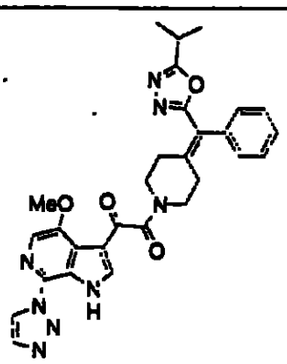
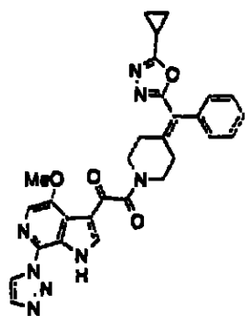
Ejemplo 51		A
Ejemplo 52		A
Ejemplo 53		A
Ejemplo 54		A

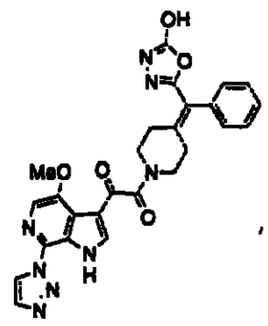
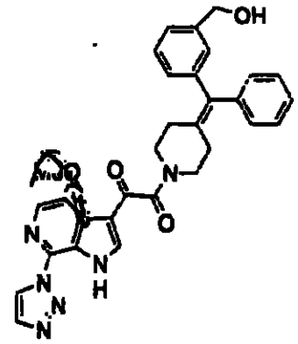
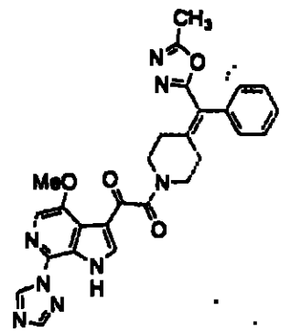
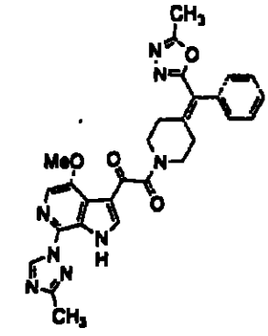
Ejemplo 55		A
Ejemplo 56		A
Ejemplo 57		A
Ejemplo 58		A
Ejemplo 59		A

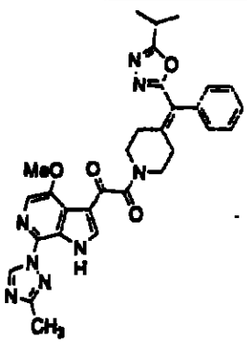
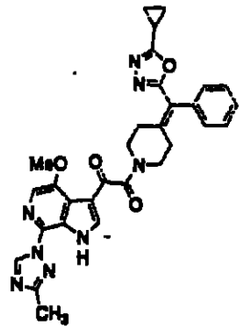
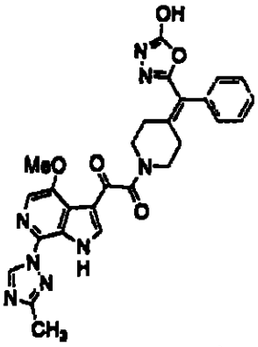
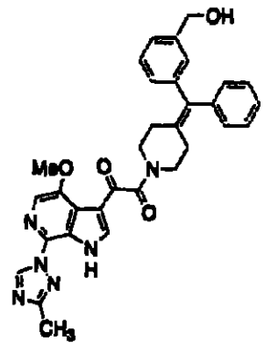
Ejemplo 60		A
Ejemplo 61		A
Ejemplo 62		A
Ejemplo 63		A

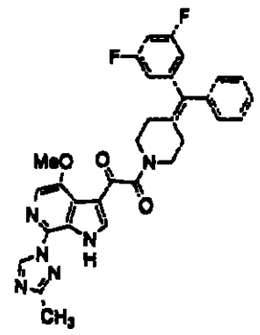
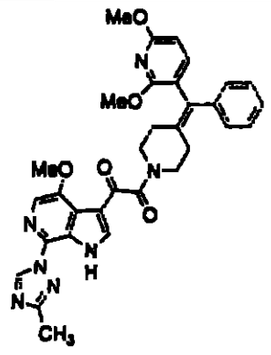
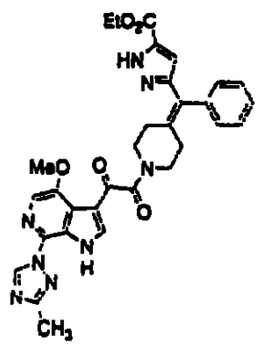
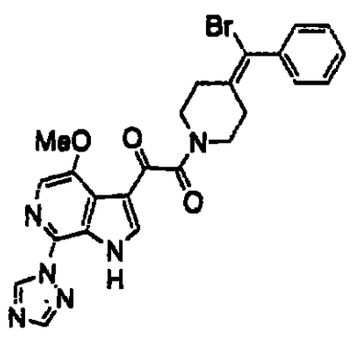
Ejemplo 64		A
Ejemplo 65		A
Ejemplo 66		A
Ejemplo 67		A

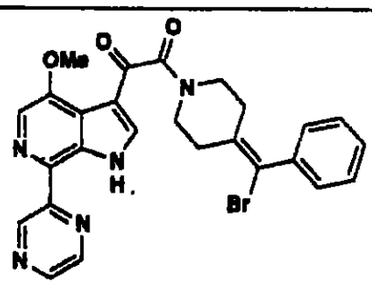
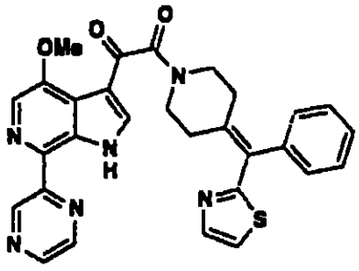
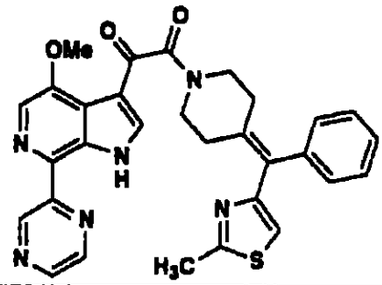
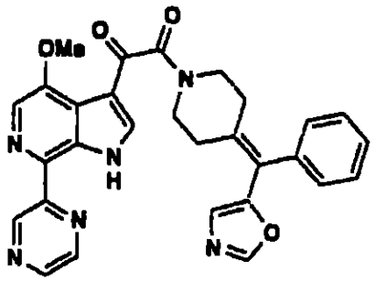
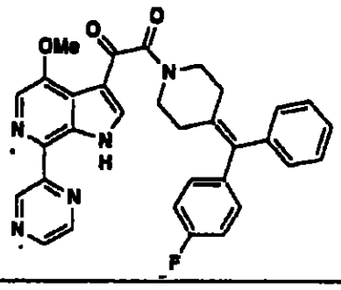
Ejemplo 68		A
Ejemplo 70		A
Ejemplo 71		A
Ejemplo 72		A

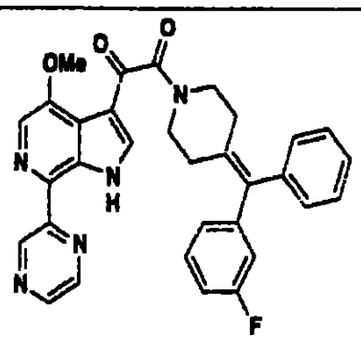
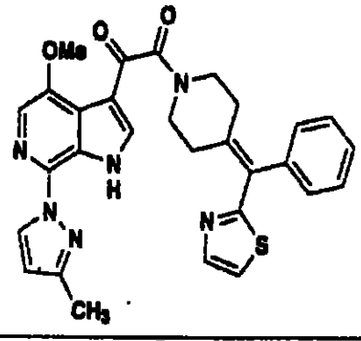
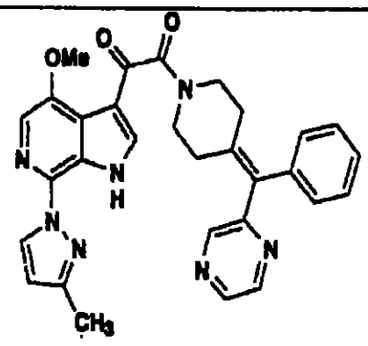
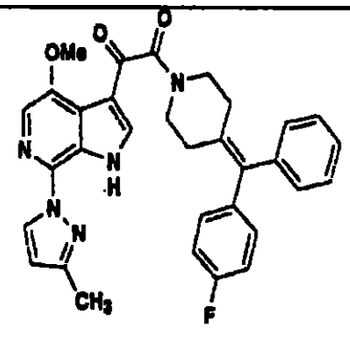
Ejemplo 73		A
Ejemplo 74		A
Ejemplo 75		A
Ejemplo 76		A

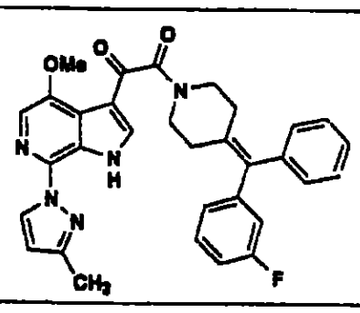
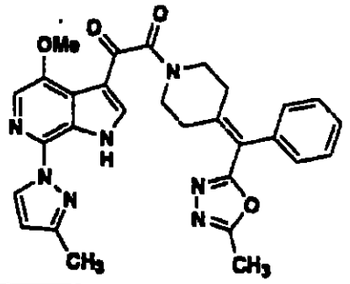
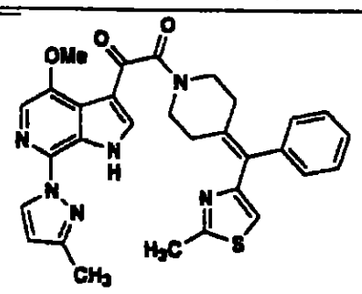
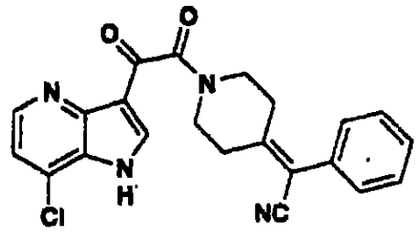
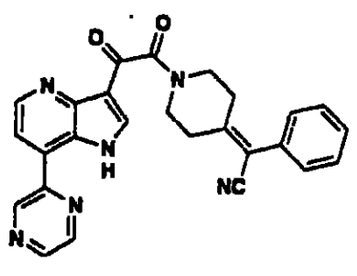
Ejemplo 77		A
Ejemplo 78		A
Ejemplo 79		A
Ejemplo 80		A

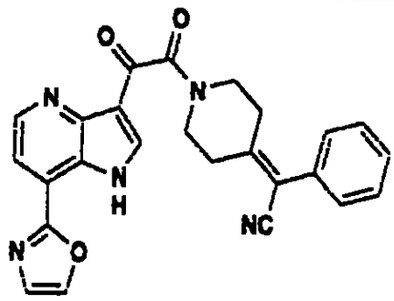
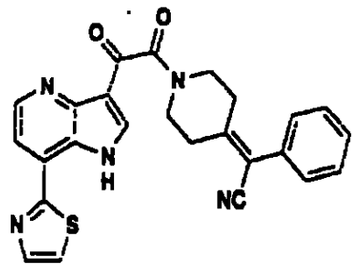
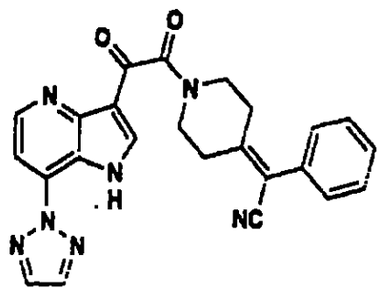
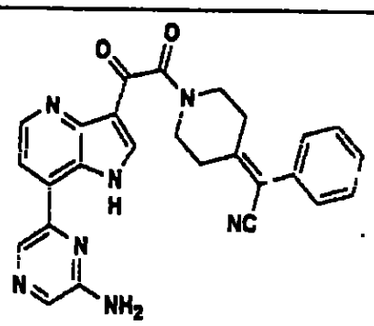
Ejemplo 81		A
Ejemplo 82		A
Ejemplo 83		A
Ejemplo 84		A

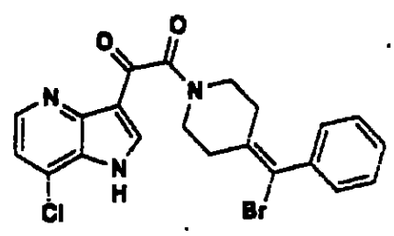
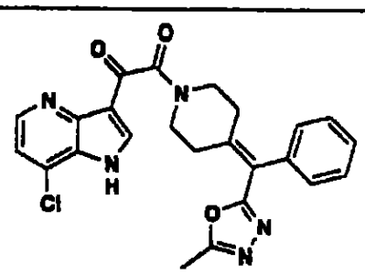
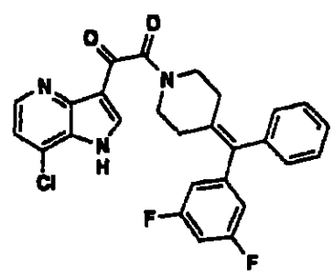
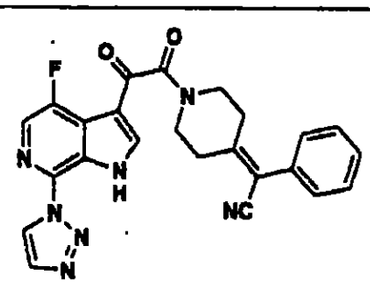
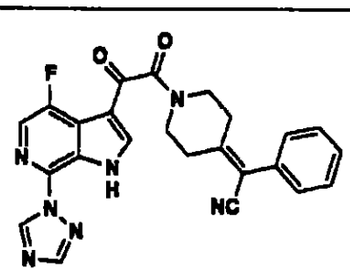
Ejemplo 85		A
Ejemplo 86		A
Ejemplo 87		A
Ejemplo 88		A

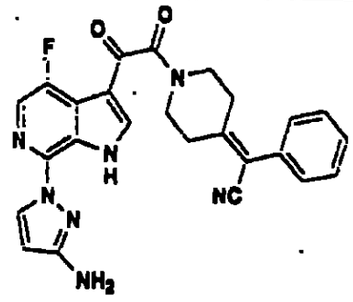
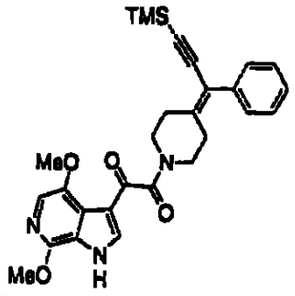
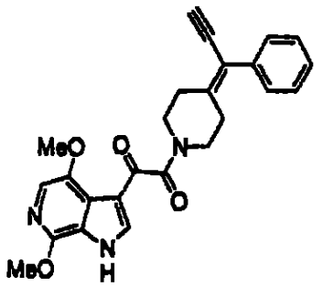
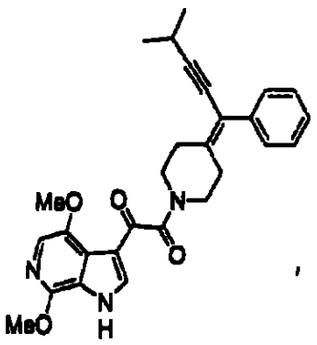
Ejemplo 89		A
Ejemplo 90		A
Ejemplo 91		A
Ejemplo 92		A
Ejemplo 93		A

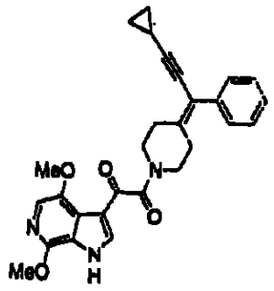
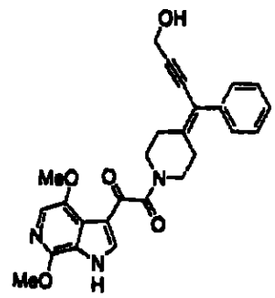
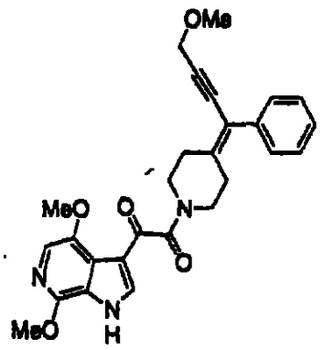
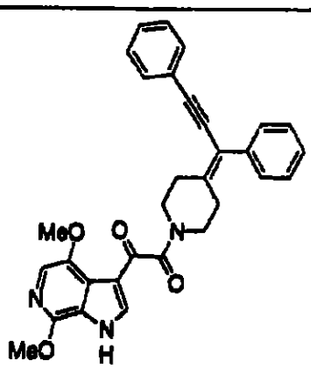
Ejemplo 94		A
Ejemplo 95		A
Ejemplo 96		A
Ejemplo 97		A

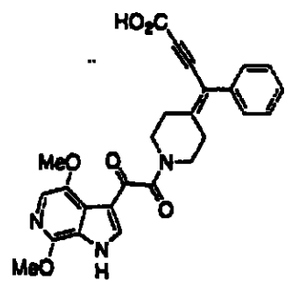
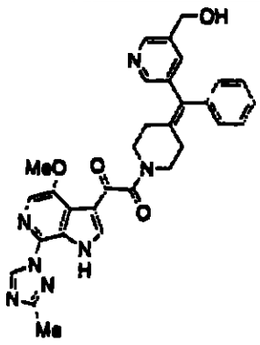
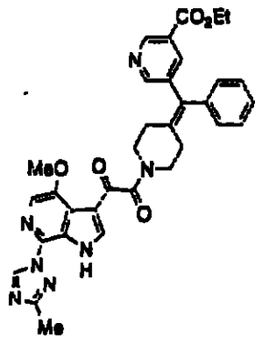
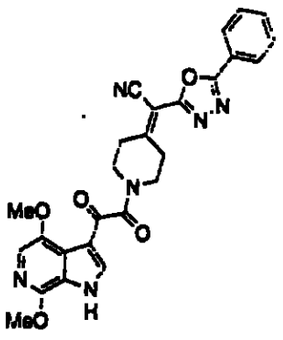
Ejemplo 98		A
Ejemplo 99		A
Ejemplo 100		A
Ejemplo 101		A
Ejemplo 102		A

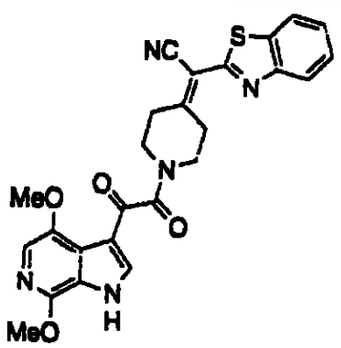
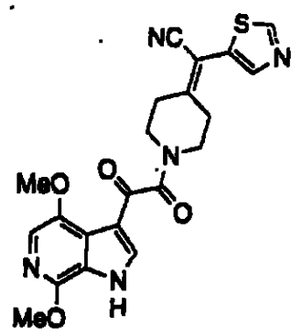
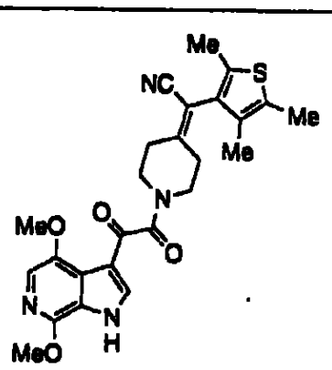
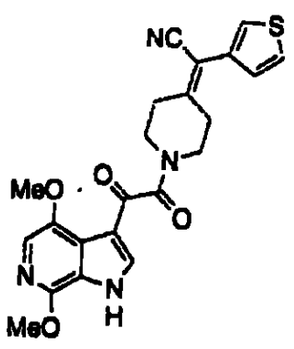
Ejemplo 103		A
Ejemplo 104		A
Ejemplo 105		A
Ejemplo 106		A

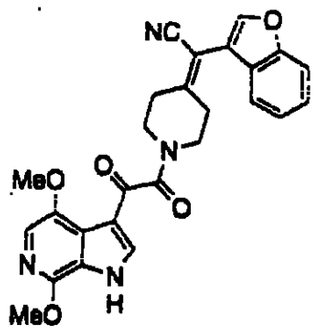
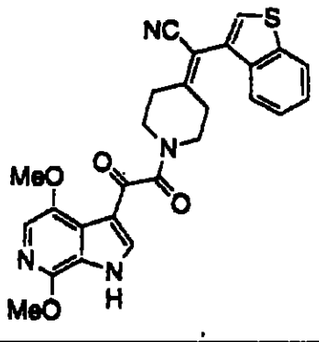
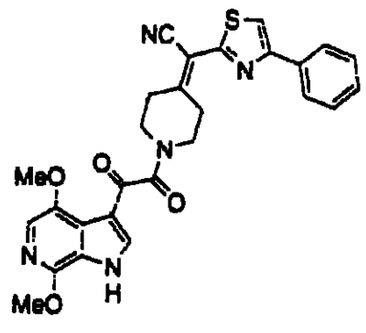
Ejemplo 107		A
Ejemplo 108		A
Ejemplo 109		A
Ejemplo 109A		A
Ejemplo 110		A

Ejemplo 111		A
Ejemplo 112		A
Ejemplo 113		A
Ejemplo 114		A

Ejemplo 115		A
Ejemplo 116		A
Ejemplo 117		A
Ejemplo 118		A

Ejemplo 119		A
Ejemplo 120		A
Ejemplo 121		AA
Ejemplo 122		C

Ejemplo 123		C
Ejemplo 124		A
Ejemplo 125		C
Ejemplo 126		A

Ejemplo 127		A
Ejemplo 128		A
Ejemplo 129		C

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente, parenteralmente (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramuscular, inyección intrasternal o técnicas de infusión), por rocío de inhalación, o rectalmente, en formulaciones de dosis unitaria que contienen portadores, adyuvantes y diluyentes farmacéuticamente aceptable

no tóxicos.

De esta manera, de conformidad con la presente invención, se proporciona además un método para tratar y una composición farmacéutica para tratar infecciones virales tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento involucra administrar al paciente que necesite de tal tratamiento, una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

La composición farmacéutica puede estar en forma de una suspensión o tabletas oralmente administrables; rocíos nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones acuosos u olagenosos estériles inyectables o supositorios

Cuando se administran oralmente como una suspensión, estas composiciones se preparan de conformidad con las técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden contener celula microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como un aumentador de viscosidad, y agentes endulzantes/saborizantes conocidos en la técnica. Como tabletas de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearatos de magnesio y lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes, y

lubricantes conocidos en la técnica.

Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de conformidad con la técnica conocida, usando diluyentes o solventes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, tales como manitol, 1,3-butanediol, agua, solución de Ringer, o solución de cloruro de sodio isotónica, o agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados, tales como aceites fijados, blandos, estériles, que incluyen mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse oralmente a humanos en un rango de dosis de 1 hasta 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un rango de dosis preferida es de 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Otro rango de dosis preferido es de 1 hasta 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosis para cualquier paciente particular pueden variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de tal compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, relación de excreción, combinación del fármaco, la severidad de la condición particular, y el hospedador que experimenta la terapia.

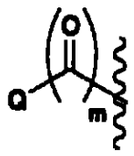
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I, caracterizado porque incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

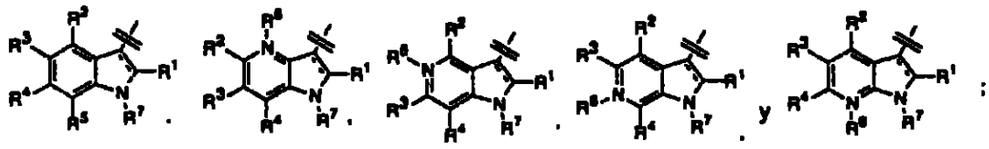


(I)

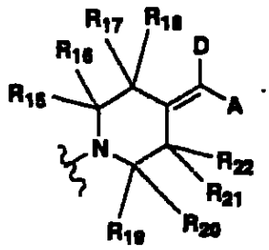
en donde:

Z es  ;

Q se selecciona del grupo que consiste de:



-W- es



R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciáno, nitro, $COOR^8$, XR^9 , y B;

m es 1 ó 2;

R^6 es O, o no existe;

R^7 es $(CH_2)_nR^{10}$;

n es 0-6;

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

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

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

D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), halógeno, ciano, $-CONR^{33}R^{33}$, -SO2 R^{32}, COR^{32}, $COOR^8$, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en donde alquilo(C_{1-6}), alquinilo (C_{1-6}), fenilo y heteroarilo son cada uno independientemente opcionalmente substituidos con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo son cada uno independientemente opcionalmente substituidos con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo K;

y heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; con la condición de que cuando m es 1 y A es benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo o 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, D no es -H;

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

B se selecciona del grupo que consiste de alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), $C(O)NR^{23}R^{24}$, fenilo y heteroarilo; en donde alquilo(C_{1-6}), fenilo y heteroarilo están independientemente opcionalmente substituidos con uno hasta tres iguales o diferentes halógenos o desde uno hasta tres substituyentes iguales o diferentes seleccionados de F; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-

ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo;

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

G se selecciona del grupo que consiste de alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}) ciano, trimetilsililo, fenilo, heteroarilo, heteroaliciclico, hidroxi, alcoxi(C_{1-6}), halógeno, bencilo, -$NR^{25}C(O)$-alquilo(C_{1-6}), -$NR^{26}R^{27}$, -$C(O)NR^{26}R^{27}$, morfolino, nitro, alquilo -$S(C_{1-6})$, -SPh, $NR^{25}S(O)_2$-R^{26}, piperazinilo, N-Me piperazinilo, $(CH2)_nCOOR^{28}$ y -$CONR^{29}R^{30}$;

en donde alquilo(C_{1-6}), heteroarilo, o fenilo están opcionalmente substituidos con uno hasta tres iguales o diferentes halógenos o uno hasta tres grupos metilo; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; heteroalicíclico se selecciona del grupo que consiste de aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, N-metil piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

K se selecciona del grupo que consiste de alquilo(C_{1-3}), hidroxi, alcoxi (C_{1-3}), halógeno y $-NR^{26}R^{27}$; en donde el alquilo(C_{1-6}) está opcionalmente substituido con uno hasta tres iguales o diferentes halógenos;

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

X se selecciona del grupo que consiste de NR^{31}, O y S;

R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{30}, R^{31} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), fenilo y heteroarilo; en donde alquilo(C_{1-6}), fenilo, y heteroarilo están independientemente opcionalmente substituidos con uno hasta tres grupos J iguales o diferentes; heteroarilo se selecciona del grupo que

consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

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

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

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

Z es  ;

R^1 es hidrógeno;

--representa un enlace carbono-carbono; y

R^6 no existe.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

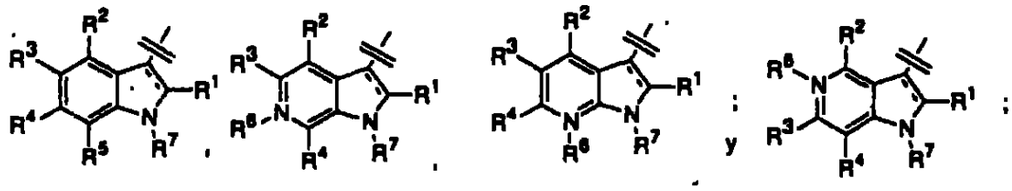
R^7 es hidrógeno; y

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

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque:

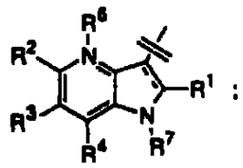
Q es un miembro seleccionado de los grupos (A) y (B) que consisten de:

(A)



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

(B)

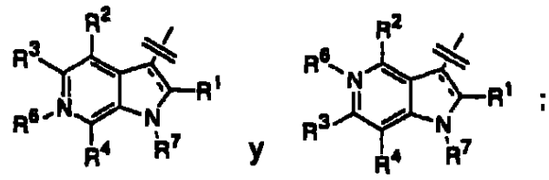


con la condición de que R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno.

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque:

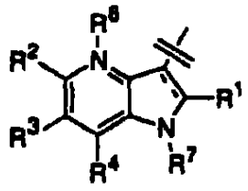
Q es un miembro seleccionado de los grupos (A), (B) y (C) que consisten de:

(A)



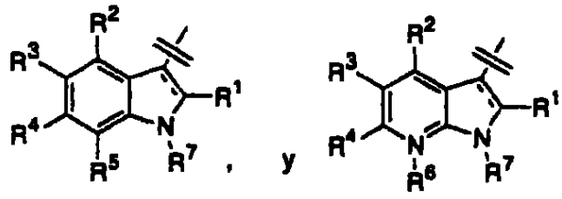
con la condición de que R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno; R^3 es hidrógeno;

(B)



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

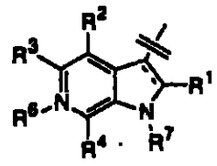
(C)



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

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque:

Q es



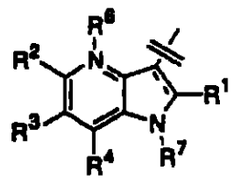
con la condición de que R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno;

R^3 es hidrógeno; y

A es seleccionado del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo cada uno están opcionalmente substituido independientemente con un flúor, hidroxi, metilo, o amino; y heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, furanilo y tienilo.

7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque:

Q es



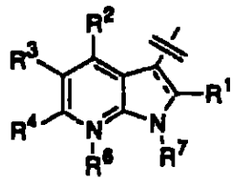
R^2 y R^3 son hidrógeno; y

A es seleccionado del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente substituidos independientemente con un flúor, hidroxi, metilo, o amino; y heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, furanilo y tienilo.

8. Compuesto de conformidad con la reivindicación

4, caracterizado porque:

Q es



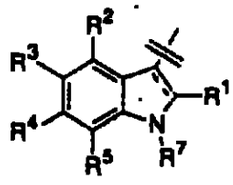
R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno;

R^3 y R^4 son hidrógeno; y

A es seleccionado del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente substituidos independientemente con un flúor, hidroxi, metilo, o amino; y heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, furanilo y tienilo.

9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque:

Q es:



R^2 es hidrógeno, metoxi o halógeno;

R^3 y R^4 son hidrógeno; y

A es seleccionado del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente substituidos independientemente con un flúor,

hidroxi, metilo, o amino; y heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, furanilo y tienilo.

10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque:

B es seleccionado del grupo que consiste de $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

B es seleccionado del grupo que consiste de $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

12. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

B es seleccionado del grupo que consiste de $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

13. Compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque:

B es seleccionado del grupo que consiste de $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

14. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

B es seleccionado del grupo que consiste de $-C(O)NR^{23}R^{24}$, fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

15. Compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque:

B es $-C(O)NR^{23}R^{24}$.

16. Compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque:

B es heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

17. Compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque:

B es $-C(O)NR^{23}R^{24}$.

18. Compuesto de conformidad con la reivindicación

11, caracterizado porque:

B es heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

19. Compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque:

B es $-C(O)NR^{23}R^{24}$.

20. Compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque:

B es heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

21. Compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque:

B es $-C(O)NR^{23}R^{24}$.

22. Compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque:

B es heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

23. Compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque:

B es $-C(O)NR^{23}R^{24}$.

24. Compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque:

B es heteroarilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o desde uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

25. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque:

D es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), halógeno, ciano, $-CONR^{32}R^{33}$, $-SO2\ R^{32}$, COR^{32}, $COOR^{8}$, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en donde alquilo(C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente substituidos independientemente con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G; heteroarilo es (1) un anillo de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo; o (2) un anillo de seis miembros seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; y

A es seleccionado del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo están cada uno

opcionalmente substituidos independientemente con un flúor, hidroxi, metilo, o amino; y heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, furanilo y tienilo.

26. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

D es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}), halógeno, ciano, -CONR^{32}R^{33}, -SO2 R^{32}, COR^{32}, COOR^{8}, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo fenilo y heteroarilo; en donde el alquilo(C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente substituidos independientemente con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G; heteroarilo es (1) un anillo de cinco miembros seleccionados del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, y triazolilo o (2) un anillo de seis miembros seleccionados del grupo que consiste de piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; y

A es seleccionado del grupo que consiste de fenilo y heteroarilo; en donde el fenilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente substituidos independientemente con un flúor, hidroxi, metilo, o amino; y heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de piridinilo, furanilo y tienilo.

27. Compuesto de conformidad con la reivindicación

25, caracterizado porque:

D es alquilo(C_{1-6}), en donde alquilo(C_{1-6}) está opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

28. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque:

D es alquilo(C_{1-6}), en donde alquilo(C_{1-6}) está opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

29. Compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque:

D es alquinilo(C_{1-6}), en donde el alquinilo(C_{1-6}) está opcionalmente substituido con uno del grupo G.

30. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque:

D es alquinilo(C_{1-6}), en donde el alquinilo(C_{1-6}) está opcionalmente substituido con uno del grupo G.

31. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque:

D es cicloalquilo(C_{3-6}).

32. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque:

D es $-CONR^{32}R^{33}$.

33. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque:

D es -SO2 R^{32}.

34. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque:

D es halógeno.

35. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque:

D es fenilo en donde el fenilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

36. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

D es fenilo en donde el fenilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

37. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque:

D es fenilo en donde el fenilo está opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

38. Compuesto de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque:

D es fenilo en donde el fenilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G; y

A es fenilo o piridilo.

39. Compuesto de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque:

D es 3,5-difluoro fenilo.

40. Compuesto de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque:

D es 3 hidroximetilo fenilo.

41. Compuesto de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque:

D es 3-metil-fenilo donde el metilo está substituido por un heteroarilo sencillo; en donde el heteroarilo, está opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos iguales o diferentes o uno hasta tres grupos metilo; heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste de furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo.

42. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque:

D es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

43. Compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque:

D es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

44. Compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque:

A es fenilo o piridilo.

45. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

D es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

46. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

D es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G; y

A es fenilo o piridilo.

47. Compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque:

D es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

48. Compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque:

A es fenilo o piridilo.

49. Compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque:

D es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

50. Compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque: heteroarilo es piridilo es

heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

51. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

D es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

52. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

A es fenilo o piridilo.

53. Compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque:

D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente substituido con uno hasta dos miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

54. Compuesto de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque:

D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente substituido con uno hasta dos miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

55. Compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque:

D es oxazolilo independientemente opcionalmente substituido con uno hasta dos miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

56. Compuesto de conformidad con la reivindicación

44, caracterizado porque:

D es oxazolilo independientemente opcionalmente substituido con uno hasta dos miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

57. Compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque:

D es pirazolilo independientemente opcionalmente substituido con uno hasta dos miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

58. Compuesto de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque:

D es pirazolilo independientemente opcionalmente substituido con uno hasta dos miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

59. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente substituido con un grupo halógeno o metilo;

A es piridilo o fenilo; y

B es heteroarilo opcionalmente substituido con uno o dos grupos F.

60. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente substituido con un grupo halógeno o metilo;

A es piridilo o fenilo; y

B es imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, o tetrazolilo, cada uno independientemente opcionalmente substituido con uno o dos grupos F.

61. Compuesto de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque:

D es oxadiazolilo independientemente opcionalmente substituido con uno hasta dos miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo G.

62. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

B es -C(O)NH-heteroarilo en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, (alquiloC_1-C_6), amino, -NHC(O)-(alquiloC_1-C_6), -metoxi, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquiloC_1-C_6) y -N(alquiloC_1-C_6)$_2$.

63. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

B es -C(O)NH-heteroarilo en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, (alquiloC_1-C_6), amino, -NHC(O)-(alquiloC_1-C_6), -metoxi, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquiloC_1-C_6) y -N(alquiloC_1-C_6)$_2$.

64. Compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque:

B es -C(O)NH-heteroarilo en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, (alquiloC_1-C_6), amino, -NHC(O)-(alquiloC_1-C_6), -metoxi, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquiloC_1-C_6) y -N(alquiloC_1-C_6)$_2$.

65. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

B es -C(O)NH-heteroarilo en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, (alquiloC_1-C_6), amino, -NHC(O)-(alquiloC_1-C_6), -metoxi, -COOH, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquiloC_1-C_6) y -N(alquiloC_1-C_6)$_2$.

66. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

B es -C(O)NH_2 o -C(O)$NHCH_3$.

67. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

B es -C(O)NH_2 o -C(O)$NHCH_3$.

68. Compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque:

B es -C(O)NH_2 o -C(O)$NHCH_3$.

69. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

B es -C(O)NH_2 o -C(O)$NHCH_3$.

70. Compuesto de conformidad con la reivindicación

4, caracterizado porque:

B es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo -$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -$NHS(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluorometilo, -$NR^{26}R^{27}$, $C(O)NR^{29}R^{30}$, -tiazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-pirrolidonilo, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6) y -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

71. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

B es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo -$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquiloC_1-C_6), -$NHS(O)_2$-(alquiloC_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluorometilo, -$NR^{26}R^{27}$, $C(O)NR^{29}R^{30}$, -tiazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-pirrolidonilo, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6) y -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

72. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

B es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo

que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo -$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -$NHS(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluorometilo, -$NR^{26}R^{27}$, $C(O)NR^{29}R^{30}$, -tiazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-pirrolidonilo, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6) y -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

73. Compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque:

B es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo-$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -$NHS(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluorometilo, -$NR^{26}R^{27}$, $C(O)NR^{29}R^{30}$, -tiazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-pirrolidonilo, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6) y -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

74. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

B es heteroarilo opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalquilo C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo -$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -$NHS(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2,

C(O)NHMe, C(O)NMe2, trifluorometilo, $-NR^{26}R^{27}$, $C(O)NR^{29}R^{30}$, -tiazolilo, pirrolilo, piperazinilo, pirrolidinilo y N-pirrolidonilo, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, -NH(alquilo C_1-C_6) y -N(alquilo C_1-C_6)$_2$.

75. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F que consiste de hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo-$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), $-NHS(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), $-C(O)-NH_2$, C(O)NHMe, C(O)NMe2, $-C(O)NR^{29}R^{30}$, $-NR^{26}R^{27}$, $-CH_2COOH$, $-CH^2CH^2COOH$, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6), heteroarilo, piperazinilo, pirrolidinilo, N-pirrolidonilo y trifluorometilo.

76. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo,

oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F que consiste de hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo-$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -NHS(O)$_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -C(O)$NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6), heteroarilo, piperazinilo, pirrolidinilo, N-pirrolidonilo y trifluorometilo.

77. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F que consiste de hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo-$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -NHS(O)$_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -C(O)$NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, heteroarilo,

piperazinilo, pirrolidinilo, N-pirrolidonilo y trifluorometilo.

78. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F que consiste de hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo-$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -$NHS(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-$C_6)_2$, heteroarilo, piperazinilo, pirrolidinilo, N-pirrolidonilo y trifluorometilo.

79. Compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde el

heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F que consiste de hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo-$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -$NHS(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6), heteroarilo, piperazinilo, pirrolidinilo, N-pirrolidonilo y trifluorometilo.

80. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F que consiste de hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, tioalcoxi C_1-C_3, amino, -C(O)H, -COOH, alquilo-$COOC_1$-C_6, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -$NHS(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe2, -$C(O)NR^{29}R^{30}$, -$NR^{26}R^{27}$, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)$_2$, heteroarilo, piperazinilo, pirrolidinilo, N-pirrolidonilo y trifluorometilo.

81. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de tiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, amino, metoxi, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

82. Compuesto de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, amino, metoxi, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

83. Compuesto de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de

pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, amino, metoxi, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

84. Compuesto de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de pirazolilo; en donde el heteroarilo está opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, amino, metoxi, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

85. Compuesto de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de triazolilo; en donde el heteroarilo es opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, amino, metoxi, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-C(O)-NH_2$, C(O)NHMe, $C(O)NMe_2$ y $-NR^{26}R^{27}$.

86. Compuesto de conformidad con la reivindicación

83, caracterizado porque:

B es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste de tetrazolilo; en donde el heteroarilo es opcionalmente substituido con uno hasta dos substituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, amino, metoxi, -NHC(O)-(alquilo C_1-C_6), -COOH, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$, -C(O)-NH_2, C(O)NHMe, C(O)NMe_2 y $-NR^{26}R^{27}$.

87. Compuesto, caracterizado porque es seleccionado de los ejemplos 1-121.

88. Formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad efectiva antiviral de un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-87, y un portador farmacéuticamente aceptable.

89. Formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 88, caracterizada porque es útil para el tratamiento por infección del VIH, que comprende adicionalmente una cantidad efectiva antiviral de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste de:

(a) un agente antiviral para el SIDA;

(b) un agente anti-infección;

(c) un inmunomodulador; y

(d) inhibidores de la entrada del VIH.

90. Método para tratar mamíferos infectados con el virus, caracterizado porque comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva antiviral de un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-87.

91. Método de conformidad con la reivindicación 90, caracterizado porque comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva antiviral de un compuesto de Fórmula I en combinación con una cantidad efectiva antiviral de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste de: un agente antiviral del SIDA, un agente anti-infección, un inmunomodulador e inhibidores de la entrada del VIH.

92. Método de conformidad con la reivindicación 90, caracterizado porque el virus es VIH.

93. Método de conformidad con la reivindicación 91 caracterizado porque el virus es VIH.

tts

578

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CT2731 PCT	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US03/13324	International filing date (*day/month/year*) 30 April 2003 (30.04.2003)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 28 May 2002 (28.05.2002)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
   ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:
   ☐ contained in the international application in written form.
   ☐ filed together with the international application in computer readable form.
   ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
   ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
   ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
   ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).
4. With regard to the title,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ____
   ☐ as suggested by the applicant. ☐ None of the figures
   ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
   ☐ because this figure better characterizes the invention.

579

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/13324

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

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claim Nos.: 39-51,53-57 and 60-87
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:
Please See Continuation Sheet

3. ☐ Claim 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/US03/13324

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 403/08, 403/12; A61K 31/445
US CL : 546/ 196; 514/320
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)
U.S. : 546/ 196; 514/320

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 practicable, search terms used)
STN , Structure, File registry, Files Caplus , File Uspatful

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9828292 (BOEHM JEFFREY et al) 02 JULY 1998 (07.02.1998) , See RN 209920-17-2P. See whole document and the compounds as given in page 10 of the reference.	1-38,52, 58-59, 88-93

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 July 2004 (16.07.2004)	01 OCT 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Rita J. Desai Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o agente	PARA ACCIÓN ADICIONAL	Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/ISA/220)
CT2731 PCT		

No. de solicitud internacional	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (anterior)
PCT/US03/13324	30 de abril de 2003 (30.04.2003)	28 de mayo de 2002(28.05.2002)

Solicitante
BRILTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de __3__ hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1. **Bases del Reporte**
   a. Con respecto al idioma, el reporte de búsqueda internacional se llevó a cabo sobre las bases de la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que por otra parte se indique bajo este artículo.
      ☐ La búsqueda internacional se llevo a cabo sobre las bases de una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

   b. **Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácido descrito en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre las bases de la secuencia listada:**
      ☐ contenido en la solicitud internacional en la forma escrita.
      ☐ presentada junto con la solicitud internacional en la forma calculada leíble.
      ☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en la forma escrita.
      ☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en la forma leíble calculada.
      ☐ la declaración que la secuencia escrita proporcionó subsecuentemente listada no baya más allá de la discusión, se ha proporcionado en la solicitud internacional como se presentó.
      ☐ la declaración de que la información grabada en la forma leíble calculada es idéntica a la secuencia escrita listada que se ha proporcionado.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones se encuentran inescrutables.** (Ver Cuadro I).
3. ☐ **Falta unidad de la invención es** (Ver Cuadro II).

4. Con respecto al título
   ☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.
   ☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al extracto,
   ☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.
   ☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Cuadro III. El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos a ser publicada con el extracto es la Figura No. ____.
   ☐ como se sugiere por el solicitante. ☐ Ninguna de las figuras
   ☐ debido a que el solicitante no sugiere una figura.
   ☒ debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

582

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US 03/13324

Cuadro I Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) del PCT por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.
Debido a que se relacionan a la materia objeto no requerida para buscarse por esta Autoridad, es decir:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 39-51, 53-57 y 60-87
debido a que se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal grado que ninguna búsqueda internacional significativa se puede llevar a cabo, específicamente:
favor de ver Hoja de Continuación

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
Debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con las segundas y terceras oraciones de la Regla 6.4(a).

Cuadro II Observaciones en donde se carece de unidad de la invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☐ Ya que todas las cuotas de búsqueda adicionales fueron pagadas a tiempo por la solicitante, este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones escrutables.

2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron ser buscadas sin esfuerzo que justifique una cuota adicional, esta Autoridad no invita al pago de ninguna cuota adicional.

3. ☐ Ya que solamente algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas fueron pagadas oportunamente por la Solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ Ninguna cuota de búsqueda adicional requerida fue pagada oportunamente por la solicitante. Consecuentemente, este reporte de búsqueda internacional está restringido a la invención primero mencionada en las reivindicaciones; está cubierta por las reivindicaciones Nos.: 1-11 (parcialmente)

Observación en protesta

☐ Las cuotas adicionales por la búsqueda estuvieron acompañadas por la protesta del solicitante.

☐ Ninguna protesta acompañó el pago de las cuotas adicionales por la búsqueda

583

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US 03/13324

A. CLASIFICACION DEL TEMA

IPC (7) : C07D 403/08, 403/12; A61K 31/445
US CL : 546/ 196; 514/320
De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
U.S.: 546/196; 514/320

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados)
STN, Structure, File registry, Files Caplus, File Uspatful

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	WO 9828292 (BOEHM JEFFREY et al) 02 de julio de 1998 (02.07.1998), Ver RN 209920-17-2P. Ver el documento completo y los compuestos como se proporcionan en la página 10 de la referencia —/—	1-38,52, 58-59, 88-93

☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del cuadro C. ☐ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados
"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.
"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.
"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)
"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio
"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 no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.
"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.
"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.
"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
16 de julio de 2004 (16.04.2004)	01 de octubre de 2004
Nombre y dirección de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT. Atnn: IPEA/US Comisión de Patentes P:O. Box 1450 Alexandria Virginia 22313-1450 Facsímil No. (703) 305-3230	Oficial autorizado Rita J. Desai (Rúbrica) Telefono No. 571 272-1600

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (julio de 1998)

PCT REQUEST

CT2731 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2003 01:23:34 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	CT2731 PCT
I	Title of invention	INDOLE, AZAINDOLE AND RELATED HETEROCYCLIC 4-ALKENYL PIPERIDINE AMIDES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address:	P. O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	WANG, Tao
III-1-5	Address:	1312 Town Brooke Middletown, CT 06457 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	KADOW, John, F.
III-2-5	Address:	9 Quarry Run Wallingford, CT 06492 United States of America

PCT REQUEST

CT2791-PCT

585

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2003 01:23:34 PM

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	MEANWELL, Nicholas, A.
III-3-5	Address:	15 Valli Drive East Hampton, CT 06424 United States of America
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	YEUNG, Kap-Sun
III-4-5	Address:	164 Dorset Lane Madison, CT 06443 United States of America
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Zhongxing
III-5-5	Address:	14 Martleshamheath Lane Madison, CT 06443 United States of America
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	inventor only
III-6-4	Name (LAST, First)	YIN, Zhiwei
III-6-5	Address:	234 Sherman Avenue Apt. 80 Meriden, CT 06450 United States of America
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	inventor only
III-7-4	Name (LAST, First)	QIU, Zhilei
III-7-5	Address:	1725 Orrington Avenue Apt. 224-2 Evanston, IL 60201 United States of America
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	inventor only
III-8-4	Name (LAST, First)	DEON, Daniel, H.
III-8-5	Address:	#2-9 Grieg St. Candiac, Québec J5R 3X3 Canada
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is:	inventor only
III-9-4	Name (LAST, First)	JAMES, Clint, A.
III-9-5	Address:	500 Boulevard Quinn Longueuil, Québec J4H 2M4 Canada

s86

PCT REQUEST

CT273 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2003 01:23:34 PM

III-10	Applicant and/or inventor	
III-10-1	This person is:	inventor only
III-10-4	Name (LAST, First)	RUEDIGER, Edward, H.
III-10-5	Address:	133 rue St. Charles Greenfield Park, Québec J4V 2K3 Canada
III-11	Applicant and/or inventor	
III-11-1	This person is:	inventor only
III-11-4	Name (LAST, First)	BACHAND, Carol
III-11-5	Address:	119 Place Mercure Candiac, Québec J5R 1B1 Canada
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	DUBOFF, Samuel
IV-1-2	Address:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	203-677-7787
IV-1-4	Facsimile No.	203-677-6900
IV-1-5	Agent's registration No.	25,969

IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BABAJKO, Suzanne(32,880); BAXAM, Deanna(45,266); BELFIELD, Jing(45,914); BUCHHOLZ, Briana(39,123); D'AMICO, Stephen, C.(46,652); DAVIS, Stephen(26,693); DUNCAN, Laurelee(44,096); GIBBONS, Maureen(44,121); GOLIAN, Paul, D.(42,591); KLEIN, Christopher(34,363); LANGE, Keith(44,201); PATEL, Rena(41,412); PEIST, Kenneth(45,006); PROVOOST, Jonathan(44,292); RODNEY, Burton(22,076); SHER, Audrey(39,024); ALGIERI, Aldo(31,697); MAKUJINA, Shah(41,174); RYAN, Richard(30,491); VANATTEN, Mary, K.(39,408); VOLLES, Warren, K.(33,810); KORSEN, Elliott(32,705); LAMERDIN, John(44,858); O'BRIEN, Maureen(42,043); EPPERSON, James(52,867)
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

588

PCT REQUEST CT2731 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2003 01:23:34 PM

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	28 May 2002 (28.05.2002)
VI-1-2	Number	60/383,509
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)

		Number of declarations	
VIII	Declarations		
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

589

PCT REQUEST CT2731 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2003 01:23:34 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	291	-
IX-3	Claims	26	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	324	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Post card receipt, Certificate of Express Mailing, Certification	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	DUBOFF, Samuel	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

590

PETITORIO PCT

CT2731-PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 30.04.2003 01:23:34 PM

0 0-1	**Para uso de la Oficina receptora solamente** No. de Solicitud Internacional	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	

0-4 0-4-1	Forma –PCT/RO/101 Petición del PCT Uso preparado	PCT-Versión SENCILLA 2.92 (actualizada 01.04.2003)
0-5	**Petitorio** El abajo firmante solicita que la presente solicitud Internacional sea procesada de acuerdo al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	**Oficina receptora (especificada por el solicitante)**	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	**Referencia de archivo del solicitante o agente**	CT2731 PCT
I	**Título de la invención**	AMIDAS DE 4-ALQUENIL PIPERIDINA DE INDOL, AZAINDOL, Y RELACIONADAS CON HETEROCÍCLICOS
II II-1 II-2 II-4 II-5 II-6 II-7 II-8 II-9	**Solicitante** Esta persona es: Para el solicitante Nombre Dirección País de Nacionalidad País de residencia Teléfono No. Facsímil No.	 sólo el solicitante todos los países designados excepto los US BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Patent Department P.O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica US US 609-252-4000 609-252-4526
III-1 III-1-1 III-1-4 III-1-5	**Solicitante y/o inventor** Esta persona es: Nombre (APELLIDO, primer nombre) Dirección:	 sólo el inventor WANG, Tao 1312 Town Brooke Middletown, CT 06457 Estados Unidos de Norteamérica
III-2 III-2-1 III-2-4 III-2-5	**Solicitante y/o inventor** Esta persona es: Nombre (APELLIDO, primer nombre) Dirección:	 sólo el inventor KADOW, John, F. 9 Quarry Run Wallingford, CT 6492 Estados Unidos de Norteamérica

591

PETITORIO PCT CT2731-PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 30.04.2003 01:23:34 PM

III-3	**Solicitante y/o inventor**	
III-3-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-3-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	MEANWELL, Nicholas, A.
III-3-5	Dirección:	15 Valli Drive East Hampton, CT 06424 Estados Unidos de Norteamérica
III-4	**Solicitante y/o inventor**	
III-4-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-4-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	YEUNG, Kap-Sun
III-4-5	Dirección:	164 Dorset Lane Madison, CT 06443 Estados Unidos de Norteamérica
III-5	**Solicitante y/o inventor**	
III-5-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-5-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	ZHANG, Zhongxing
III-5-5	Dirección:	14 Martleshamheath Lane Madison, CT 06443 Estados Unidos de Norteamérica
III-6	**Solicitante y/o inventor**	
III-6-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-6-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	YIN, Zhiwei
III-6-5	Dirección:	234 Sherman Avenue Apt. 80 Meridien, CT 06450 Estados Unidos de Norteamérica
III-7	**Solicitante y/o inventor**	
III-7-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-7-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	QIU, Zhilei
III-7-5	Dirección:	1725 Orrington Avenue Apt. 224-2 Evanston, IL 60201 Estados Unidos de Norteamérica
III-8	**Solicitante y/o inventor**	
III-8-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-8-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	DEON, Daniel, H.
III-8-5	Dirección:	#2-9 Grieg St. Candiac, Québec J5R 3X3 Canadá

592

PETITORIO PCT

CT2731-PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 30.04.2003 01:23:34 PM

III-9	**Solicitante y/o inventor**	
III-9-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-9-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	JAMES, Clint, A.
III-9-5	Dirección:	500 Boulevard Qinn Longueuil, Québec J4H 2N4 Canadá
III-10	**Solicitante y/o inventor**	
III-10-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-10-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	RUEDIGER, Edward, H.
III-10-5	Dirección:	133 rue St. Charles Greenfield Park, Québec J4V 2K3 Canadá
III-11	**Solicitante y/o inventor**	
III-11-1	Esta persona es:	sólo el inventor
III-11-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	BACHAND, Carol
III-11-5	Dirección:	119 Place Mercure Candiac, Québec J5R 1B1 Canadá
IV-1	**Agente o representante común; o dirección para la correspondencia**	
	Nortea agente o representante común es/ha sido designada; la siguiente dirección debe utilizarse especialmente como:	agente
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	DUBOFF, Samuel
IV-1-2	Dirección	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-1-3	Teléfono No.	203-677-7787
IV-1-4	Facsímil No.	203-677-6900
IV-1-5	Registro del agente No.	25,969

593

PETITORIO PCT CT2731-PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 30.04.2003 01:23:34 PM

IV-2	**Agente(s) adicional**	**agente(s) adicional con la misma dirección como el primer agente nombrado**
IV-2-1	**Nombre(s)**	**BABAJKO, Suzanne (32,880); BAXAM, Deanna (45,266); BELFIELD, Jing (45,914; BUCHHOLZ, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen, C (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); GIBBONS, Maureen (44,121); GOLIAN, Paul, D. (42,591); KLEIN, Christopher (34,363); LANGE, Keith (44,201); PATEL, Rena (41,412); PEIST, Kenneth (45,006); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); ALGIERE, Aldo (31,697); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VANATTEN, mary, K. (39,408): VOLLES, Warren, K. (33,810); KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); O'BRIEN, Maureen (42,043); EPPERSON, James (52,867)**
V	**Designación de Estados**	
V-1	**Patente Regional** (otros tipos de protección o tratos, si todos, son especificados entre paréntesis después de la designación(es) concernida)	**AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW y cualquier otro País que sea un país contratante del Protocolo de Harare y del PCT** **EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y cualquier otro País que sea un País contratante de la convención de Patentes Euroasiática y del PCT** **EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR y cualquier otro País que sea un País Contratante de la Convención de Patentes Europea y del PCT** **OA BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG y cualquier otro País que sea un miembro del País de la OAPI y un País contratante del PCT**
V-2	**Patente Nacional** (otros tipos de protección o tratos, si todos, son especificados entre paréntesis después de la designación(es) concernida)	**AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA SW**

594

PETITORIO PCT

CT2731-PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 30.04.2003 01:23:34 PM

V-5	**Declaración de designación Preventiva** En adición a las designaciones hechas bajo los artículos V-1 y V-3, el solicitante también marca bajo la Regla 4.9(b) todas las designaciones que deben permitirse bajo el PCT excepto cualquier designación(es) del País(es) indicada bajo el artículo V-6 más adelante. El solicitante declara que estas designaciones están sujetas a confirmación y que cualquier designación la cual no sea confirmada antes de la expiración de los 15 meses a partir de la fecha de prioridad será considerada como abandonada por el solicitante en la expiración de aquel límite de tiempo.		
V-6	**Exclusión(es) de las designaciones preventivas**	NINGUNA	
VI-1	**Reivindicación de prioridad de la solicitud regional anterior**		
VI-1-1	Fechad de Presentación	28 de mayo de 2002 (28.05.2005)	
VI-1-2	Número	60/383,509	
VI-1-3	País	US	
VI-2	**Petición del documento de prioridad** La Oficina de recepción es solicitada para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud(es) anterior, identificada anteriormente como el artículo(s):	VI-1	
VII-1	**Seleccionar la autoridad de búsqueda internacional**	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) (ISA/US)	
VIII	**Declaraciones**	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, de acuerdo a la fecha de presentación internacional, para solicitar y a ser concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, de acuerdo a la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud más reciente.	-	
VIII-4	Declaración del inventor (sólo para los fines de la designación de los Estados Unidos de América).	-	
VIII-5	Declaración en cuanto a descripciones nocivas o excepciones para la falta de novedad.	-	

595

PETITORIO PCT CT2731-PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 30.04.2003 01:23:34 PM

IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivo(s) electrónico anexo
IX-1	Petitorio(incluyendo hojas de declaración)	6	-
IX-2	Descripción	291	-
IX-3	Reivindicaciones	26	-
IX-4	Extracto	1	EZABST00.TXT
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	Total	324	
	Artículos que la acompañan	**Documento(s) de papel anexo**	**Archivo(s) electrónico anexo**
IX-8	Costo de la hoja de cálculo	✓	-
IX-9	Poder individual original del abogado	✓	-
IX-17	PCT-diskette SENCILLO	Recepción del correo, certificado del correo express, certificación	
IX-18	Otro(s)	-	diskette
IX-19	**Figura de los dibujos que deben acompañar al extracto**		
IX-20	**Idioma del archivo de la solicitud internacional**	Inglés	
IX-1	**Firma del solicitante, agente o representante común**	(Rúbrica)	
IX-1-1	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	DUBOFF, Samuel	

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	**Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada**	
10-2 10-2-1 10-2-2	**Dibujos** Recibido No recibido	
10-3	**Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada:**	
10-4	**Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT**	
10-5	**Autoridad de Búsqueda Internacional**	ISA/US
10-6	**Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada**	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL SOLAMENTE

11-1	**Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional**	

596

PCT (ANNEX - FEE CALCULATI N SHEET)

CT2731 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2003 01:23:34 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet				
0-4-1	Prepared using		PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)		
0-9	Applicant's or agent's file reference		CT2731 PCT		
2	Applicant		BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
12	Calculation of prescribed fees		fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	240	
12-2-1	Search fee	S	⇨	700	
12-2-2	International search to be carried out by		US		
12-3	International fee				
	Basic fee				
	(first 30 sheets)	b1	476		
12-4	Remaining sheets		294		
12-5	Additional amount	(X)	12		
12-6	Total additional amount	b2	3,528		
12-7	b1 + b2 =	B	4,004		
12-8	Designation fees				
	Number of designations contained in international application		94		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)		5		
12-10	Amount of designation fee	(X)	104		
12-11	Total designation fees	D	520		
12-12	PCT-EASY fee reduction	R	-148		
12-13	Total international fee (B+D-R)	I	⇨	4,376	
12-14	Fee for priority document				
	Number of priority documents requested		1		
12-15	Fee per document	(X)	20		
12-16	Total priority document fee	P	⇨	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇨	5,336	
12-19	Mode of payment		authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions				
	The receiving Office:		United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.		✓		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET) CT2731 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.04.2003 01:23:34 PM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	19-3880
12-22	Date	30 April 2003 (30.04.2003)
12-23	Name and signature	DUBOFF, Samuel

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-1-1	Applicant remarks	Abstract contains chemical structures.

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
13-2-10	Validation messages Annotate	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

This invention provides compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical composition and method of use. In particular, the ...vention is concerned with new piperidi... 4-alkenyl derivatives that posse unique antiviral activity. More particularly, the present invention relates to compounds useful for the treatment of HIV and AIDS. The compounds of the invention for the general Formula I:

[PLEASE INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE]

(I)

wherein:

Z is [PLEASE INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE];

Q is selected from the group consisting of:

[PLEASE INSERT CHEMICAL STRUCTURES HERE];

-W- is

[PLEASE INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE].

598

PCT POWER OF ATTORNEY

CT2731 PCT

Printed on 30.04.2003 12:21:31 PM

0-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 90.4)	
0-1-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
1	The undersigned applicant(s)	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
1-1-1	hereby appoints (appoint) the following person	DUBOFF, Samuel; BABAJKO, Suzanne; BAXAM, Deanna; BELFIELD, Jing; BUCHHOLZ, Briana; D'AMICO, Stephen, C.; DAVIS, Stephen; DUNCAN, Laurelee; GIBBONS, Maureen; GOLIAN, Paul, D.; KLEIN, Christopher; LANGE, Keith; O'BRIEN, Maureen; PATEL, Rena; PEIST, Kenneth; PROVOOST, Jonathan; RODNEY, Burton; SHER, Audrey; ALGIERI, Aldo; MAKUJINA, Shah; RYAN, Richard; VANATTEN, Mary, K.; VOLLES, Warren, K.; KORSEN, Elliott; LAMERDIN, John; EPPERSON, James Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	In connection with the international application identified below:	
1-4-1	Title of the invention	INDOLE, AZAINDOLE AND RELATED HETEROCYCLIC 4-ALKENYL PIPERIDINE AMIDES
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	CT2731 PCT
1-4-3	International application number (if already available)	
1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned.	
2-1	Signature of applicant	Richard P. Ryan
2-1-1	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
2-1-2	Name of signatory	Richard P. Ryan
2-1-3	Capacity	Senior Patent Counsel
3	Date	30 April 2003 (30.04.2003)

600

CERTIFICATION

The undersigned, being the Executive Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company, hereby designates:

Suzanne Babajko
Stephen B. Davis
Blair Q. Ferguson
John M. Kilcoyne
Christopher Klein
David Morse
Richard Ryan

(a) to present to the Patent, Trademark, Copyright and similar Government Offices of all countries or to any competent authority, all original, divisional, continuation and reissue applications, petitions and request in the name of Bristol-Myers Squibb Company and its subsidiary companies, for letters patent for inventions, utility models, industrial models and designs and improvements or additions thereof, trademarks and copyrights; (b) to initial and prosecute oppositions and appeals; (c) to appear before all officers duly authorized, all Ministers, Bureaus, Clerk's Offices and Commissions or Commissioners that may be necessary; (d) to sign and approve on behalf of this corporation all documents and powers of attorney which judgment of the authorized individuals may be necessary or desirable to carry out the powers hereby conferred; (e) to request all proceedings; (f) to pay over or withdraw all taxes, obtain receipts therefor and give discharge; (g) to withdraw applications and all documents relating thereto; (h) to commence proceedings against infringers and assure the defense in infringement actions; and (i) generally to do all that in the judgment of the authorized individual may be necessary to secure granting of the privileges above-mentioned.

IN WITNESS WHEREOF, I have placed my hand and caused the seal of the Company to be affixed hereto on this 22nd day of May 2002.

John L. McGoldrick
Executive Vice President
and General Counsel

Secretary

PATENT COOPERATION TREATY

CT2731-WO-PCT (60)

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

DUBOFF, Samuel
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 25 March 2004 (25.03.2004)	
Applicant's or agent's file reference CT2731 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2003/013324	International filing date (day/month/year) 30 April 2003 (30.04.2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 May 2002 (28.05.2002)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 May 2002 (28.05.2002)	60/383,509	US	22 Marc 2004 (22.03.2004)

RECEIVED
BMS PATENT LAW
APR 05 2004

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Marek LASKOWSKI (Fax 338-71-30)
Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Telephone No. (41-22) 338 8152

Docketed Item
Due Date
Attorney DJD

Form PCT/IB/304 (January 2004) 008174481

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

COMMISSIONER FOR PATENTS
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. 20231
www.uspto.gov

APPLICATION NUMBER	FILING DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET.NO	DRAWINGS	TOT CLAIMS	IND CLAIMS
60/383,509	05/28/2002	[redacted]	80	BT-2731 PSP			

BMS PATENT LAW

CONFIRMATION N . 2802

23914
STEPHEN B. DAVIS
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
P O BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

JUL 01 2002

Docketed Item _____
Due Date _____
Attorney _____

FILING RECEIPT

[redacted]

"OC000000008351574"

Date Mailed: 06/26/2002

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Tao Wang, Middletown, CT;
John F. Kadow, Wallingford, CT;
Nicholas A. Meanwell, East Hampton, CT;
Kap-Sun Yeung, Madison, CT;
Zhongxing Zhang, Madison, CT;
Zhiwei Yin, Meriden, CT;
Zhilei Qiu, Middletown, CT;

RECEIVED
JUL - 2 2002
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
WALLINGFORD, CT

If Required, Foreign Filing License Granted 06/25/2002

Projected Publication Date: Not Applicable

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Indole, azaindole and related heterocyclic 4-alkenyl piperidine amides

 603

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31.CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

CT2731 GO4

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
10/425,370	04/29/2003	1614	2194	CT-2731 NP		93	2

CONFIRMATION NO. 3872

23914
STEPHEN B. DAVIS
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
P O BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

UPDATED FILING RECEIPT

[redacted]

"OC000000010904227"

Date Mailed: 09/22/2003

Receipt is acknowledged of this regular Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Tao Wang, Middletown, CT;
John F. Kadow, Wallingford, CT;
Nicholas A. Meanwell, East Hampton, CT;
Kap-Sun Yeung, Madison, CT;
Zhongxing Zhang, Madison, CT;
Zhiwei Yin, Meriden, CT;
Zhilei Qiu, Evanston, IL;
Daniel H. Deon, Candiac, CANADA;
Clint A. James, Longueuil, CANADA;
Edward H. Ruediger, Greenfield Park, CANADA;
Carol Bachand, Candiac, CANADA;

RECEIVED
BMS PATENT LAW
SEP 24 2003
Docketed Item UFR
Due Date
Attorney DUBOFF

Domestic Priority data as claimed by applicant

This appln claims benefit of 60/383,509 05/28/2002

BMS PATENT DEPT.
OCT - 1

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted: 08/11/2003

Projected Publication Date: 01/01/2004

Non-Publication Request: No

Early Publication Request

Title

Indole, azaindole and related heterocyclic 4-alkenyl piperidine amides

Preliminary Class

514

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

TRANSMITTAL LETTER TO THE UNITED STATES RECEIVING OFFICE

PTO-1382 (Rev. 04-2003) (Modified) PCTUS2.FRP /REV03

International Application N	PCT/US03/13324
Attorney Docket No.	

606

I. Certification under 37 CFR 1.10 (if applicable)

EV 404516776US	08-12-03
Express Mail mailing number	Date of Deposit

I hereby certify that the application/correspondence attached hereto is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to Mail Stop PCT, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Signature of person mailing correspondence	Samuel J. DuBoff
	Typed or printed name of person mailing correspondence

II. ☐ New International Application

TITLE		Earliest priority date (Day/Month/Year)

SCREENING DISCLOSURE INFORMATION: In order to assist in screening the accompanying international application for purposes of determining whether a license for foreign transmittal should and could be granted and for other purposes, the following information is supplied. (Note: check as many boxes as apply):

A. ☐ The invention disclosed was not made in the United States.

B. ☐ There is no prior U.S. application relating to this invention.

C. ☐ The following prior U.S. application(s) contain subject matter which is related to the invention disclosed in the attached international application. *(NOTE: priority to these applications may or may not be claimed on form PCT/RO/101 (Request) and this listing does not constitute a claim for priority).*

application no.		filed on	
application no.		filed on	

D. ☐ The present international application contains additional subject matter not found in the prior U.S. application(s) identified in paragraph C. above. The additional subject matter is found on pages ____ and ☐ DOES NOT ALTER ☐ MIGHT BE CONSIDERED TO ALTER the general nature of the invention in a manner which would require the U.S. application to have been made available for inspection by the appropriate defense agencies under 35 U.S.C. 181 and 37 CFR 5.1. See 37 CFR 5.15.

III. ☐ A Response to an Invitation from the RO/US. The following document(s) is (are) enclosed:

A. ☐ A Request for An Extension of Time to File a Response

B. ☐ A Power of Attorney (General or Regular)

C. ☐ Replacement pages:

pages		of the request (PCT/RO/101)	pages		of the figures
pages		of the description	pages		of the abstract
pages		of the claims			

D. ☐ Submission of Priority Documents

Priority document		Priority document	

E. ☐ Fees as specified on attached Fee Calculation sheet form PCT/RO/101 annex

IV. ☐ A Request for Rectification under PCT 91 ☐ A Petition ☐ A Sequence Listing Diskette

V. ☒ Other (please specify): PCT Demand for International Preliminary Examination; PCT Demand Fee Calculation Sheet

The person signing this form is the:

☐ Applicant	Samuel J. DuBoff
☒ Attorney/Agent (Reg. No.) 25,969	Typed name of signer
☐ Common Representative	Signature

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line

IPEA/ US

607

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference
		CT-2731
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/13324	30 April 2003 (30-04-03)	28 May 2002 (28-05-02)
Title of invention Indole, Azaindole and Related Heterocyclic 4-Alkenyl Piperidine Amides		

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*	Telephone No.
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America	609-252-3414
	Facsimile No. 609-252-4526
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*	
State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*	
State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

International application No.
PCT/US03/13324

608

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official The address must include postal code and name of country.)*

DUBOFF, Samuel J.
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
United States of America

Telephone No.
203-677-7787

Facsimile No.
203-677-6900

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
25,969

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.
☒ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☒ which is the language of publication of the international application.
☒ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/US03/13324

609

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listings in computer readable form
7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings
8. ☐ other *(specify)*:

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Agent

Samuel J. DuBoff

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No.	PCT/US03/13324
Applicant's or agent's file reference	CT-2731

For International Preliminary Examining Authority use only

Date stamp of the IPEA

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	490.00	P
2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)*	172.00	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	662.00	TOTAL

MODE OF PAYMENT

- [X] authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)
- [ ] cheque
- [ ] postal money order
- [ ] bank draft
- [ ] cash
- [ ] revenue stamps
- [ ] coupons
- [ ] other *(specify):*

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ US

- [X] Authorization to charge the total fees indicated above.
- [X] *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 19-3880

Date: December 8, 2003

Name: Samuel J. DuBoff

Signature: Samuel J. DuBoff

CT2731H-WO-CIP1

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

RECEIVED
OCT 19 2004
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
WALLINGFORD, CT

Date of Mailing (day/month/year): 01 OCT 2004

Applicant's or agent's file reference: CT2731 PCT

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.: PCT/US03/13324

International filing date (day/month/year): 30 April 2003 (30.04.2003)

Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

   Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90 *bis*.1 and 90 *bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer: Valerie [illegible]
Kim J. Dehl

Telephone No. 571-272-[illegible]

Form PCT/ISA/220 (April 2002)

(See notes on accompanying sheet)

BMS PATENT LAW
OCT 04 2004
CT2731H-CII
Docketed Item US-EDS-1
Due Date 4/30/04 LSR-5/30/04
Attorney DuPont
Date 10/21/04

PATENT COOPERATION TREATY CT2731-WO-PCT GR2

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

RECEIVED
BMS PATENT LAW
JUN 07 2004
Docketed Item
Due Date
Attorney DuBoff

DUBOFF, Samuel
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (*day/month/year*)	
27 May 2004 (27.05.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTICE**
CT2731 PCT	

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US2003/013324	30 April 2003 (30.04.2003)	28 May 2002 (28.05.2002)

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

RECEIVED
JUN 14 2004
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
WALLINGFORD, CT

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices may require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 27 May 2004 (27.05.2004) under No. WO 2004/043337

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 71 30

Form PCT/IB/308 (April 2002)

613

New PCT Application
Docket No.: CT2731 PCT
Priority Applications: USSN 60/383,509
Documents enclosed: Application, Fee Calculation Sheet, Power of Attorney for Bristol-Myers Squibb Company, PCT Easy Request, Diskette with Request and Abstract, Post Card Receipt.

Express mail mailing label number EI423564332US

Date of Deposit April 30, 2003
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Box PCT Application, Washington, DC 20231-9999

Samuel J. DuBoff
(Typed or printed name of person mailing paper or fee)



REPUBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN NUEVA YORK

79542 74684 684

Fecha: ABRIL 22 de 1999/09:12:25 **Comprobante de ingreso No.** 200283

Solicitante: BRISTOL MEYERS & SQUIBB

CANTIDAD	CONCEPTO	VALOR EN DOLARES
1	CERTIFICACION - POWER OF ATTORNEY	57.00

VALOR TOTAL RECIBIDO EN DOLARES

SON: CINCUENTA Y SIETE DOLARES

DERECHOS CONSULARES 50

IMPUESTOS DE TIMBRE 7

US$ 57.00

CANCELADO

LUIS E. CARRERA A.
Firma Responsable
y Sello

Original : Usuario
1a. Copia : Consulado
2a. Copia : Cancilleria

Forma AC - 20

Si desea reclamar dirijase a Control Interno
Cra. 5a. No. 9-45 Of. 301 Santafé de Bogotá, Colombia

En la Notaría Cuarenta de este Círculo
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se le remitió a [illegible]
22 NOV. 2004
NOTARIO CUARENTA
[illegible]

615

STATE OF NEW JERSEY, County of Mercer } ss.

I, CATHERINE DiCOSTANZO, Clerk of the County of Mercer,

Do Hereby Certify that Diane C. Bertron Esq., whose name is subscribed to the acknowledgment, proof or affidavit of the annexed instrument, and thereon written, is and was at the time of taking the same, a Notary Public in and for said State, dwelling in said County, commissioned and sworn and duly authorized by the laws thereof to take the proofs and acknowledgments of deeds or other instruments of writing, and affidavits to be recorded in said State, and that I am well acquainted with the handwriting of said official, and verily believe that the signature is genuine.

Further Certify that impression of Seal of Notaries Public not required by law be filed in my office.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County and Courts, at Trenton this 15th day of April A.D. nineteen hundred and Thirty nine.

Catherine DiCostanzo Mercer County Clerk.

En la Notaría Cuarenta de ... se encuentra fotocopia ... el original que se ... a la vista.

22 NOV. 2004

NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zárate
Bogotá, D.C., Colombia

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

616

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que crea(mos) pertinentes e inducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer y sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Al mismo tiempo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 19

Firma

Nombre

Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawfull attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto; certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, emendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm on my (our) behalf, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Princeton, New Jersey, USA

this 14th day of April 19 99

Signature BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Name Stephen B. Davis

Title Associate Counsel Patents

22 NOV. 2004

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; 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 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 hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 14th day of April of 1998
personally appeared before me
Stephen.B. Davis
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 (she) is the

Associate Counsel Patents

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired, that 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 purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Delaware
under date of November 13, 1989

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Diane C. Bartram Public Notary (Seal)
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this 14th day of April of 1999
personally appeared before me

Stephen B. Davis

who is/are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

Diane C. Bartram
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.

22 NOV. 2004

79689.

617

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el Señor (a), **CATHERINE Dicostanzo** Clerck del condado de Mercer estado de New Jersey, autenticó la firma de la notario(a) publico(a) sr (a). **DIANE C. BARTRAN** del estado de New Jersey, Estados Unidos de América y quien ejercia las funciones antes expresadas, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales;

Que la notario(a) antes citada autenticó la firma del señor **STEPHEN B. DAVIS-** quien actua en calidad de Asesor de Patentes de la Compañia **BRISTOL-MEYERS SQUIBB COMPANY** sociedad que existe y esta legalmente organizada bajo las leyes del estado de Delaware U.S.A

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el notario público y el County Clerck del estado de New Jersey, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide la presente certificación en cumplimiento de los artículos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado el 20 de Abril de 1999.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

En la Notaría Cuarenta de este Circulo
coteji la presente fotocopia que coincide en
el original que en (illegible) a la vista.
22 NOV. 2000
NOTARIO CUARENTA
Agustín Cortés Zárate
Bogotá, D.C., Colombia

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES.

POR CINCUENTA Y SIETE DOLARES US$57.oo RECIBO No. 200283

Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

044498

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 APR 29 AM 9:43

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Es la Notaría Cuarenta de este Círculo una copia fotocopia que coincide con el original que se tuvo a la vista.

22 NOV. 2004

NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zárate
Bogotá, D.C., Colombia

TRADUCCION OFICIAL No. 260/99 de las Legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, una sociedad domiciliada en Princenton, New Jersey, Estados Unidos de América al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del inglés al español, las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

++

ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificaciones Notariales, Certificación de las Firmas Notariales, Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia con el original que se le puso a la vista.
22 NOV. 2004
NOTARIO CUARENTA
Agustín Codazzi Zárate
Bogotá, D.C., Colombia

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

619

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

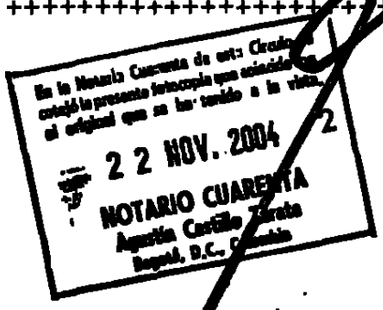
++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++



Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++

ESTADO DE NEW JERSEY
Condado de Mercer

Yo, CATHERINE DiCOSTANZO, Escribano del Condado de Mercer,

Por Medio del Presente Certifico que Diane C. Bartram, cuyo nombre está suscrito al reconocimiento, prueba o declaración jurada del instrumento anexo, y en éste escrito, es y era en el momento de tomar el mismo, un Notario Público en y para dicho Estado, residente en dicho Condado, comisionado y juramentado y debidamente autorizado por las leyes de éste para tomar las pruebas y recono-

620

cimientos de escrituras u otros instrumentos escritos, y declaraciones juradas para ser registrados en dicho Estado, y que estoy familiarizado con la caligrafía de dicho funcionario, y de veras creo que la firma es genuina.
Además Certifico que la impresión del Sello de Notarios Públicos no está requerida por la ley para ser presentada en mi oficina.

En Testimonio de lo Cual, he firmado el presente de mi puño y letra y fijado el sello de dichos Condado y Tribunales, en Tranton este día 15 de Abril del A.D. de mil novecientos noventa y nueve.

Catherine DiConstanzo (fdo.) Escribano del Condado de Mercer.

SELLO EN RELIEVE.

++

EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América bajo el número 200283 de fecha 20 de Abril de 1999; Autenticación hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 044498 de fecha 29 de Abril de 1999.

(Pagado Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de $57.oo Dólares).

++

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
22 NOV. 2004
NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zárate
Bogotá, D.C., Colombia

Resolución número 1876 del Ministerio de Justicia.

Fecha: Mayo 3 de 1999.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DECIMENTO LAS FUNCIONES INDICA

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
99 MAY -4 AM 11:09
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

621

[redacted]

REPÚBLICA DE COLOMBIA

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A

REGISTR CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina:	Registraduría		Notaría	X	Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía		Código	9795

País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D..C NOTARIA 32.

Datos del inscrito

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de Identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA ------------	MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción	Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004 Mes 10 Día 30	04:10 PM	A- 2094375.

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
- - - - - - - - - - - - - - - - - -	Año Mes Día

Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial	Certificado Médico X	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	[signature]

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

- -

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma
- - - - - - - - - - - - - - - - - - -	- - - - - - - - - -

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

- -

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma
- - - - - - - - - - - - - - - - - - -	- - - - - - - - - -

Fecha de inscripción	Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 11 Día 02	BLANCA LUCIA CAMACHO RESTREPO NOTARIA 32

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO
MERCEDES DUQUE.

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

623

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número: ST622491
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: NOV. 2004

NELSON VALDEZ O.
SECRETARIO DELEGADO

622

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04119328 00000000 Folios: 623
Fecha (AMD): 2004-11-26 16:47:56
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓	MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	(✓)
- Descripción de la invención.		( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✗		( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta		( )	( )
- la solicitud.			
- Representación gráfica o 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 solicita el registro de un Esquema de trazado.		( )	( )
- Datos de identificacion del solcitante 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: Claudia M Neiva

Fecha:

623

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá D C

Doctor(a) A
HECTOR GOMEZ MEJIA
Apoderado(a)
BRISTOL MEYERS SQUIBB COMPANY

11485

REFERENCIA:	Radicación N°	**04-119328**
	Solicitud internacional	**PCT/US03/13324**
	Fecha inicio fase nacional	**2004-11-26**
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- En caso tal que el examen preliminar contenga anexos, estos deben ser adjuntados con su traducción.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
202063 17 DIC. 2004