CSA626194

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No. 08-41390

54. TITULO "DERIVADO DE CARBAMOILPIRIDONA POLICICLICO QUE TIENE ACTIVIDAD INHIBIDORA DE INTEGRASA DEL VIH"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 471/04

71. SOLICITANTE SHIONOGI & CO., LTD.,

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 22 ABR 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-041390- -00000-0000
Fecha: 2008-04-23 16:03:53 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 314

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 27 Mayo 2008

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **SHIONOGI & CO., LTD.** Dirección: 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0045, Japón. Nacionalidad o Domicilio: Osaka, Japón. Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: YOSHIDA, Hiroshi; KAWASUJI, Takashi; TAISHI, Teruhiko y TAODA, Yoshiyuki. Dirección: c/o Shionogi & Co., Ltd. 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 553-0002, Japón. Nacionalidad o Domicilio: Japón.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/321335 Fecha: 26/10/06

Publicación Internacional No. WO 2007/049675 A1 Fecha: 03/05/07

(6) Título (54) **"DERIVADO DE CARBAMOILPIRIDONA POLICICLICO QUE TIENE ACTIVIDAD INHIBIDORA DE INTEGRASA DEL VIH"**

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

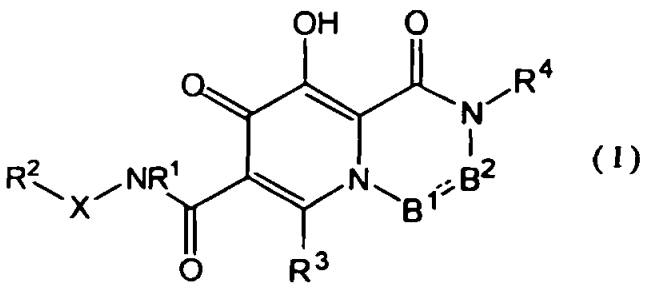
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	27/10/05	2005-312076
JP	21/08/06	2006-223875

(9) Comprobante de Pago No. 08 - 28.364 **Fecha:** 08/04/08

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión de los inventores
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

(12)

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 28,364
FECHA : ABRIL 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-041390- -00000-0000
Fecha: 2008-04-23 16:03:53 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 314

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756065	08/04/2008	11,999,000.00

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	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
PBX. 326 4270 - 606 9700
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

SHIONOGI & CO., LTD.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/JP2006/321335

ARTE FINAL (1)

Correo electronico: soporteenlinea@colombiacompra.gov.co

Miércoles 20 de Enero de 2010, 14:05:44 Buscador: Contáctenos | Ayuda

Detalle del Proceso Número V.A. 014 DE 2009

Este proceso se encuentra posiblemente desactualizado. comuníquese con la entidad responsable para

Información General del Proceso

Tipo de Proceso	Licitación Pública
Estado del Proceso	Borrador
Régimen de Contratación	Estatuto General de Contratación
Objeto a Contratar	Servicios de Transporte, Almacenaje y Correo
Detalle y Cantidad del Objeto a Contratar	CONTRATAR EL SERVICIO DE RECEPCION, TRANSPORTE, VERIFICACION, ORD ADMINISTRACION DE LAS HISTORIAS CLINICAS DE LOS USUARIOS DEL ISS.
Cuantía a Contratar	$5,400,000,000
Tipo de Contrato	Prestación de Servicios

Ubicación Geográfica del Proceso

Departamento y Municipio de Ejecución	Bogotá D.C.
Departamento y Municipio de Obtención de Documentos	Bogotá D.C.
Dirección Física de Obtención de Documentos del Proceso	Gerencia Nacional de Bienes y Servicios, Carrera 9 No.64-09 piso 7. Bogotá
Departamento y Municipio de Entrega Documentos	Bogotá D.C.
Dirección Física de Entrega de Documentos del Proceso	Carrera 9 No.64-09 piso 7. Bog

Cronograma del Proceso

Fecha y Hora de Apertura del Proceso	03-11-2009 03:00 p.m.

Datos de Contacto del Proceso

Correo Electrónico	janaya@iss.gov.co

Documentos del Proceso

Nombre	Descripción	Tipo	Tama
Documento Adicional	RESOLUCIÓN DE ADJUDICACIÓN		263
Documento Adicional	AUDIENCIA DE ADJUDICACION		43
Documento Adicional	VERIFICACION TECNICA		25

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 23-04-08

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
2005-312076	27-10-05	JP
2006-223875	21-08-06	JP

(51) Int Cl: C07D 471/04

(71) Solicitante(s) **SHIONOGI & CO., LTD.**

(72) Inventor(es) YOSHIDA, Hiroshi; KAWASUJI, Takashi; TAISHI, Teruhiko y TAODA, Yoshiyuki

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-05-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 26-10-06
No. de solicitud ***PCT/JP2006/321335***

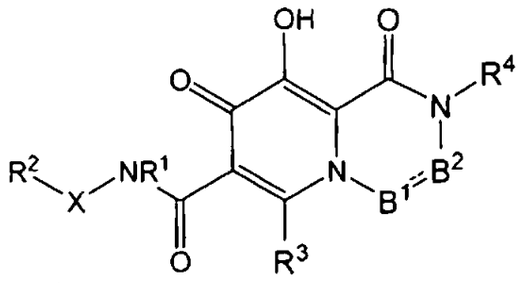
(87) Publicación internacional
Fecha: 03-05-07
N° publicación: ***WO 2007/049675 A1***

(54) Título: **DERIVADO DE CARBAMOILPIRIDONA POLICICLICO QUE TIENE ACTIVIDAD INHIBIDORA DE INTEGRASA DEL VIH**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la formula:



(I)

(en donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

4

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-));

la linea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

uno de B^1 y B^2 es $CR^{20}R^{21}$ y otro e s NR^{22}, en donde la línea quebrada representa la ausencia de un enlace;

Cuando B^2 es NR^{22}, R^4 y R^{22} tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido;

Cuando B^2 es CHR^{21}, R^4 y R^{21} tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido; o

B^1 y B^2 son cada uno independientemente C, CR^{23} o N, en donde B^1 y B^2 tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 se selecciona independientemente del mismo grupo de sustitución de R^4), -N= y =N-), hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior

opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido),

una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/JP2006/321335

A. CLASIFICACION DE MATERIA

Ver hoja extra

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D471/04, A61K31/4985, A61K31/53, A61K31/5377, A61K31/5383, A61K31/55, A61K31/553, A61K31/683, A61P31/18, C07D471/14, C07D471/20, C07D498/14, C07F9/6521

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 2006/088173 A1 {Shionogi & Co., Ltd.}, 24 de Agosto, 2006 (24. 08. 06), Texto completo (Familia: ninguna)	1, 13-18
P, A	WO 2006/066414 A1 (VIROCHEM PHARMA INC.), 29 de Junio, 2006 (29.06.06), Reivindicaciones (Familia: ninguna)	1-18
X	WO 2005/016927 A1 (Japan Tobacco Inc.), 24 de Febrero, 2005 (24.02.05), Reivindicaciones; ejemplos & EP 1544199 A1 & US 2005/0054645 A1 & US 2006/0052361 A1	1, 13-18

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
4 de Enero, 2007 (04.01.07)	16 de Enero, 2007 (16.01.07)

Nombre y dirección del correo de ISA/	Funcionario autorizado
OFICINA DE PATENTES JAPONESA	
Facsímile No.	Teléfono No.

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/JP2006/321335

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2005/087766 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P ANGELETTI SPA), 22 de Septiembre, 2005 (22.09.05), Reivindicaciones & EP 1725554 A1 & CA 2.557926 A	1-18
A	WO 2004/058756 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P ANGELETTI SPA) , 15 de Julio, 2004 (15.07.04), Reivindicaciones & JP 2006-513200 A & US 2006/0046985 A1 & EP 1578748 A1 & CA 2509554 A & NO 20053624 A & BR 317749 A	1-18
A	JP 2004-511483 A (Merck & Co., Inc.), 15 de Abril, 2004 (15.04.04), Reivindicaciones & US 2003/0055071 A1 & US 2005/0176718 A1 & WO 2002/030931 A2 & AU 1152702 A & AU 1187402 A & NO 2003 1672 A & CA 2425440 A & HU 302367 A & SK 4322003 A & CN 1469878 A & BR 114610 A	1-18

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/JP2006/321335

Continuación de A. CLASIFICACION OBJETO DE LA MATERIA

(Clasificación Internacional para patentes (CIP))

C07D471/04 (2006.01)i, A61K31/4985 (2006.01)i, A61K31/53 (2006.01)i, A61K31/5377 (2006.01)i, A61K31/5383 (2006.01)i, A61K31/55 (2006.01)i, A61K31/553 (2006.01)i, A61K31/683 (2006.01)i, A61P31/18 (2006.01)i, C07D471/14 (2006.01)i, C07D471/20 (2006.01)i, C07D498/14 (2006.01)i, C07F9/6521 (2006.01)i,

(Según la clasificación internacional para patentes (CIP) o la clasificación nacional y CIP)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/321335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra Sheet

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)
C07D471/04, A61K31/4985, A61K31/53, A61K31/5377, A61K31/5383, A61K31/55, A61K31/553, A61K31/683, A61P31/18, C07D471/14, C07D471/20, C07D498/14, C07F9/6521

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/088173 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 24 August, 2006 (24.08.06), Full text (Family: none)	1,13-18
P,A	Wo 2006/066414 A1 (VIROCHEM PHARMA INC.), 29 June, 2006 (29.06.06), Claims (Family: none)	1-18
X	WO 2005/016927 A1 (Japan Tobacco Inc.), 24 February, 2005 (24.02.05), Claims; examples & EP 1544199 A1 & US 2005/0054645 A1 & US 2006/0052361 A1	1,13-18

☒ 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 but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04 January, 2007 (04.01.07)	16 January, 2007 (16.01.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/321335

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/087766 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P ANGELETTI SPA), 22 September, 2005 (22.09.05), Claims & EP 1725554 A1 & CA 2557926 A	1-18
A	WO 2004/058756 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P ANGELETTI SPA), 15 July, 2004 (15.07.04), Claims & JP 2006-513200 A & US 2006/0046985 A1 & EP 1578748 A1 & CA 2509554 A & NO 20053624 A & BR 317749 A	1-18
A	JP 2004-511483 A (Merck & Co., Inc.), 15 April, 2004 (15.04.04), Claims & US 2003/0055071 A1 & US 2005/0176718 A1 & WO 2002/030931 A2 & AU 1152702 A & AU 1187402 A & NO 20031672 A & CA 2425440 A & HU 302367 A & SK 4322003 A & CN 1469878 A & BR 114610 A	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/321335

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D471/04(2006.01)i, *A61K31/4985*(2006.01)i, *A61K31/53*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61K31/5383*(2006.01)i, *A61K31/55*(2006.01)i, *A61K31/553*(2006.01)i, *A61K31/683*(2006.01)i, *A61P31/18*(2006.01)i, *C07D471/14*(2006.01)i, *C07D471/20*(2006.01)i, *C07D498/14*(2006.01)i, *C07F9/6521*(2006.01)i

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

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
3 de Mayo de 2007 (03.05.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/049675 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D471/04 (2006.01) A61K31/683 (2006.01)
A61K31/4985 (2006.01) A61P31/18 (2006.01)
A61K31/53 (2006.01) C07D471/14 (2006.01)
A61K31/5377 (2006.01) C07D471/20 (2006.01)
A61K31/5383 (2006.01) C07D498/14 (2006.01)
A61K31/55 (2006.01) C07F9/6521 (2006.01)
A61K31/553 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/JP2006/321335

(22) Fecha de Registro Internacional: 26 de Octubre de 2006 (26.10.2006)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
2005-312076 27 de Octubre de 2005 (29.10.2005) JP
2006-223875 21 de Agosto de 2006 (21.08.2006) JP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto EU): **SHIONOGI & CO., LTD.** [JP/JP]; 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): **YOSHIDA, Hiroshi** [JP/JP]; c/o Shionogi & Co., Ltd. 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka, 5530002 (JP). **KAWASUJI, Takashi** [JP/JP]; c/o Shionogi & Co., Ltd. 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka, 5530002 (JP). **TAISHI, Teruhiko** [JP/JP]; c/o Shionogi & Co., Ltd. 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka, 5530002 (JP). **TAODA, Yoshiyuki** [JP/JP]; c/o Shionogi & Co., Ltd. 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka, 5530002 (JP).

(74) Agente: **TAKAYAMA, Hirotsugu y sus col.**; Shionogi & Co., Ltd. Intellectual Property Department, 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 5530002 (JP).

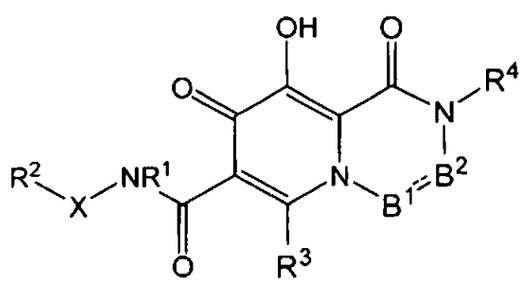
(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
__ *con reporte de búsqueda internacional*

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

(54) Título: DERIVADO DE CARBAMOILPIRIDONA POLICICLICO QUE TIENE ACTIVIDAD INHIBIDORA DE INTEGRASA DEL VIH



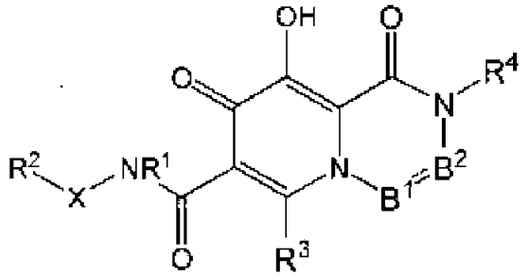
(I)

(57) Resumen: Se revela un nuevo compuesto que tiene una actividad anti-viral, particularmente una actividad inhibidora de la integrasa del VIH. De igual forma, se revela una composición farmacéutica, particularmente un agente anti-VIH, que comprende el compuesto. El compuesto es representado por la Formula (I): en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior; X es alquileno inferior o, R^2 es arilo opcionalmente sustituido; R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido o similares R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o, la línea quebrada indica la presencia o ausencia de un enlace; B^1 y B^2 son tales que cualquiera de ellos es $CR^{20}R^{21}$, y el otro es NR^{22} y, en este caso, no hay línea quebrada ó B^1 y B^2 son independientemente C, CR^{23} o N y, en este caso, B^1 y B^2 pueden ser tomados juntos para formar un anillo heterociclico, y R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido o similares.

[Continua en siguiente página]

(57) **Resumen:**

Se revela un nuevo compuesto que tiene una actividad anti-viral, particularmente una actividad inhibidora de la integrasa del VIH. De igual forma, se revela una composición farmacéutica, particularmente un agente anti-VIH, que comprende el compuesto. El compuesto es representado por la Formula (I):



(I)

en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior; X es alquileno inferior o, R^2 es arilo opcionalmente sustituido; R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido o similares R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o, la línea quebrada indica la presencia o ausencia de un enlace; B^1 y B^2 son tales que cualquiera de ellos es $CR^{20}R^{21}$, y el otro es NR^{22} y, en este caso, no hay línea quebrada ó B^1 y B^2 son independientemente C, CR^{23} o N y, en este caso, B^1 y B^2 pueden ser tomados juntos para formar un anillo heterocíclico, y R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido o similares.

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年5 月3 日 (03.05.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/049675 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/683* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *C07D 471/14* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 471/20* (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) *C07D 498/14* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *C07F 9/6521* (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/321335

(22) 国際出願日: 2006 年10 月26 日 (26.10.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-312076
2005 年10 月27 日 (27.10.2005) JP
特願2006-223875 2006 年8 月21 日 (21.08.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 弘志 (YOSHIDA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 川筋 孝 (KAWASUJI, Takashi) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 大司 照彦 (TAISHI, Teruhiko) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 垰田 善之 (TAODA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貴, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

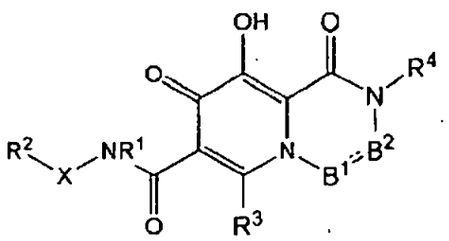
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: POLYCYCLIC CARBAMOYLPYRIDONE DERIVATIVE HAVING INHIBITORY ACTIVITY ON HIV INTEGRASE

(54) 発明の名称: ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する多環性カルバモイルピリドン誘導体



(I)

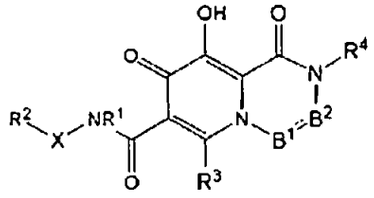
(57) Abstract: Disclosed is a novel compound having an anti-viral activity, particularly an inhibitory activity on HIV integrase. Also disclosed is a pharmaceutical, particularly an anti-HIV agent, comprising the compound. The compound is represented by the formula (I): (I) wherein R^1 represents a hydrogen or a lower alkyl; X represents a lower alkylene or the like; R^2 represents an aryl which may be substituted; R^3 represents a hydrogen, a halogen, a hydroxy, or the like; R^4 represents a hydrogen, a lower alkyl group which may be substituted or the like; the broken line represents the presence or absence of a bond; one of B^1 and B^2 represents $CR^{20}R^{21}$ and the other represents NR^{22} wherein no broken line is present, or B^1 and B^2 independently represent C_{21}, CR^{23} or N wherein the B^1 moiety and the B^2 moiety may together form a heterocyclic ring which may be substituted; and R^{20}, R^{21}, R^{22} and R^{23} independently represent a hydrogen, a lower alkyl which may be substituted, a cycloalkyl which may be substituted, a cycloalkyl(lower)alkyl which may be substituted or the like.

[続葉有]

WO 2007/049675 A1

(57) 要約:

抗ウイルス作用、特にHIVインテグラーゼ阻害活性を有する新規化合物及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬を提供する。



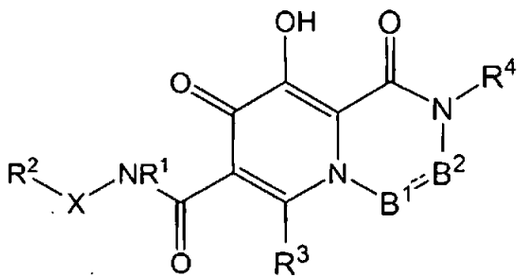
(I)

(式中、 R^1は、水素または低級アルキル; Xは、低級アルキレン等; R^2は、置換されていてもよいアリール; R^3は水素、ハロゲン、ヒドロキシ等; R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル等、点線は結合の存在または非存在を示す; B^1およびB^2は、いずれか一方は$CR^{20}R^{21}$、他方はNR^{22}、この場合は点線は存在しない; またはB^1およびB^2は、それぞれ独立してC、CR^{23}、またはNであり、この場合B^1およびB^2部分は一緒になって置換されていてもよい複素環を形成してもよい; R^{20}、R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル等)

Derivado de Carbamoilpiridona Policiclico que tiene Actividad Inhibidora de Integrasa del VIH

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Es proveer un compuesto novedoso que tiene una actividad anti-viral, particularmente una actividad inhibidora de la integrasa del VIH, y una composición farmacéutica, particularmente una agente anti-VIH.



(I)

(en donde

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es alquileno inferior etc.;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido etc;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido etc;

Una línea quebrada indica la presencia o ausecia de un enlace;

B^1 y B^2 son tales que cualquiera de ellos es $CR^{20}R^{21}$, y el otro es NR^{22} y, en este caso, no hay línea quebrada.

Cuando B^2 es NR^{22}, R^4 y R^{22} pueden estar contectados juntos para formar un heterociclo opcionalmente sustituido;

Cuando B^2 es CHR^{21}, R^4 y R^{21} pueden estar conectados para formar un heterociclo opcionalmente sustituido.

Alternativamente, B^1 y B^2 son independientemente C, CR^{23} o N y, en este caso, B^1 y B^2 pueden ser tomados juntos para formar un heterociclo.

R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, etc.)

Derivado de Carbamoilpiridona Policiclico que tiene Actividad Inhibidora de Integrasa del VIH

[Campo Técnico]

[0001]

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos que poseen una actividad antiviral, más particularmente, derivados de carbamoilpiridona policíclicos que tiene una actividad inhibidora de integrasa del VIH y una composición farmacéutica, particularmente un agente anti-VIH que contiene el mismo.

[Técnica Antecedente]

[0002]

Entre los virus, el virus de inmunodeficiencia humana (de aquí en adelante, referido como VIH), una clase de retrovirus, es conocido por causar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (de aquí en adelante, referido como SIDA). El agente terapéutico para el SIDA se selecciona principalmente de un grupo de inhibidores de la trasncriptasa reversa (p.e., AZT, 3TC) e inhibidores de proteasa (p.e., Indinavir), pero se ha probado que están acompañados por efectos secundarios tales como neuropatía y la aparición devirus resistentes. Así, se ha deseado el desarrollo de agentes anti-VIH que tenga otro mecanismo de acción.

Por otra parte, actualmente, se reporta una terapia de combinación que es eficiente en el tratamiento para el SIDA debido a la aparición frecuente del mutante resitente. Dos clases de inhibidores de transcriptasa reversa e inhibidores de proteasa se usan clínicamente como

un agente anti-VIH; sin embargo, los agentes que tienen el mismo mecanismo de acción usualmente exhiben resistencia cruzada o solamente una actividad adicional. Por lo tanto, se desea el desarrollo de agentes anti-VIH que tienen el otro mecanismno de acción.

Bajo las circusntancias anteriores, un inhibidor de integrasa se ha enfocado como un agente anti-VIH que tiene un mecanismo de acción novedoso (Ref: Documentos de Patente 1 y 2). Como un agente anti-VIH que tiene tal mecanimso de acción, se conoce el derivado de hidroxipirimidinona carbamoil sustituido (Ref: Documentos de Patente 3 y 4) y el derivado de hidroxipirrolidiona carbamoil sustituido (Ref: Documento de Patente 5). Adicionalmente, se ha presentado una solicitud de patente relacionada con un derivado de hidroxipiridona carbamoil sustituido (Ref: Documento de Patente 6, Ejemplo 8).

Otros derivados de carbamoilpiridona conocidos incluyen derivados de 5-alcoxipiridin-3-carboxamida y derivados de γ-pirona-3-carboxamida, que son un inhibidor de crecimiento de planta o herbicida (Ref: Documentos de Patente 7-9).

Otros inhibidores de integrasa del VIH incluyen compuestos cíclicos condensados que contienen N (Ref: Documento de Patente 10).

Adicionalmente, el presente solicitante presentó un derivado de carbamoilpiridona dicíclico como un agente inhibidor de la integrasa del VIH (Ref: Documento de Patente 11).

[Documento de Patente 1] WO03/016275
[Documento de Patente 2] WO2004/024693
[Documento de Patente 3] WO03/035076
[Documento de Patente 4] WO03/035076
[Documento de Patente 5] WO2004/004657
[Documento de Patente 6] JP Patent Application 2003-32772
[Documento de Patente 7] JP Patent Publication 1990-108668
[Documento de Patente 8] JP Patent Publication 1990-108683
[Documento de Patente 9] JP Patent Publication 1990-96506
[Documento de Patente 10] WO2005/016927
[Documento de Patente 11] WO2006/088173

[Revelación de la Invención]
[El Problema a ser Resuelto por la Invención]
[0003]

Bajo tales circunstancias, se ha deseado el desarrollo de un inhibidor de integrasa novedoso.

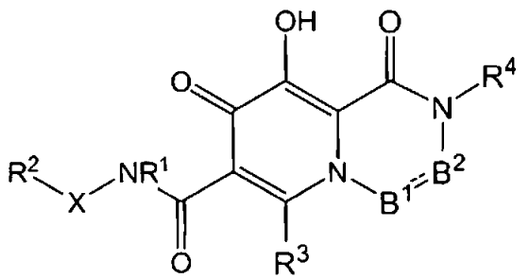
[Medios para Resolver los Problemas]
[0004]

Los presentes inventores estudiaron intensamente para encontrar un derivado de carbamoilpiridona policíclico novedoso que posee una potente actividad inhibidora de integrasa del VIH. Más aún, los presentes inhibidores han descubierto que un compuesto del presente compuesto y una composición farmacéutica que contiene el mismo, son útiles como un

agente antiviral (p.e., agente antiretroviral, agente anti-VIH, agente anti-HTLV-1 (virus de leucemia de célula T humana tipo 1), agente anti-VIF (virus de Inmunodeficiencia Felina), agente anti-VIS (Virus de Inmunodeficiencia Simia)), especialmente un agente anti-VIH, un agente anti-SIDA, o un terapéutico para enfermedades asociadas, para realizar la presente invención mostrada a continuación.

(1) Un compuesto de la formula:

[Formula Química 1]



(I)

(en donde,

R1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior, cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido,

alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-));

La línea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

Uno de B^1 y B^2 es $CR^{20}R^{21}$ y el otros es NR^{22}, en donde la línea quebrada representa la ausencia de un enlace;

Cuando B^2 es NR^{22}, R^4 y R^{22} tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido;

Cuando B^2 es CHR^{21}, R^4 y R^{21} tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido; o

B^1 y B^2 son cada uno independientemente C, CR^{23} o N, en donde B^1 y B^2 tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido;

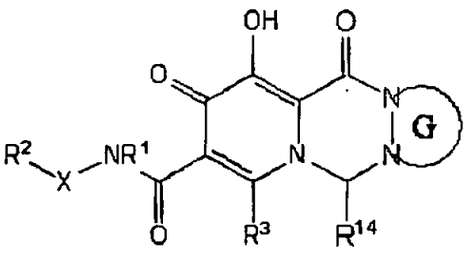
R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 se selecciona independientemente del mismo grupo de

sustitución que R^4), -N= y =N-), hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilo inferior carbonilo opcionalmente, cicloalquilo carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi inferior carbonilo opcionalmente sustituido, arilo carbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido, arilo oxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo carbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido, heterociclooxi carbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido),

una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvate+o del mismo.

(2) Un compuesto de la formula:

[Formula Química 2]



(I-10)

(en donde,

El anillo G se heterociclo opcionalmente sustituido

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior, cada uno puede

estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

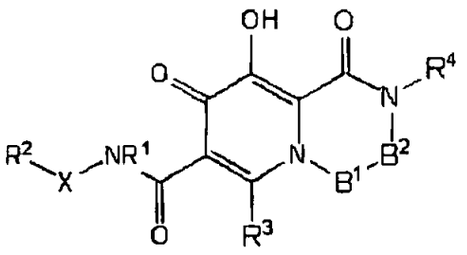
R^{14} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 se selecciona independientemente del mismo grupo de

sustitución que R^4), -N= y =N-), hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilo inferior carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo carbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi carbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilo carbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxiycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido),

De acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(3) Un compuesto de la formula:

[Formula Química 3]



(I-6)

(en donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-));

uno de B^1 y B^2 es $CR^{20}R^{21}$ y otro es NR^{22};

R^{20}, R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido),

de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

(4) Un compuesto de acuerdo con (3), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es $CR^{20}R^{21}$ y B^2 es NR^{22} (R^{20}, R^{21} y R^{22} son los mismos que se definieron en (3)).

(5) Un compuesto de acuerdo con (3), sal farmacéuticamente

aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} y B^2 es $CR^{20}R^{21}$ (R^{20}, R^{21} y R^{22} son los mismos que se definieron en (3)).

(6) Un compuesto de acuerdo con (3), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} (R^{22} es el mismo como se definió en (3)) y B^2 es CH_2.

(7) Un compuesto de acuerdo con (3), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} (R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido), y B^2 es CH_2.

(8) Un compuesto de acuerdo con (3), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R^4 es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido alquilo inferior.

(9) Un compuesto de acuerdo con (3), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} (R^{22} es hidrógeno,

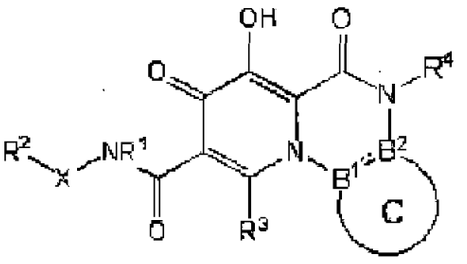
alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido), B^2 es CH_2 y R^4 es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido.

(10) Un compuesto de acuerdo con (3), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} (R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquilamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoil opcionalmente sustituido, acilamino alquinilo inferior, hidroxi), cicloalquilo, cicloalquil alquilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), benzoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), sulfonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, grupo heterocíclico)), B^2 es CH_2 y R^4 es alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquilamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi), cicloalquilo, cicloalquil alquilo inferior, fenilo, bencilo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, heterociclo alquilo inferior de 5 a 6

miembros).

(11) Un compuesto de la formula:

[Formula Química 4]



(I-9)

(en donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

En anillo C es heterociclo opcionalmente sustituido o carbociclo opcionalmente sustitudo;

B^1 y B^2 son independientemente C, CR^{23} o N;

R^{23} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido),

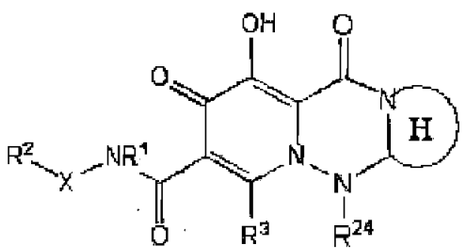
la linea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido alquilo inferior, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior

opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de CO, O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a se selecicona de hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-));
de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

(12) Un compuesto de la formula:

[Formula Química 5]



(I-12)

(en donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterociclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

El anillo H es heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{24} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente

sustituido oxycarbonil, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido), de acuerdo con (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

(13) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior.

(14) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde X es alquileno inferior; R^2 es fenilo o fenilo sustituido con al menos halógeno.

(15) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R^3 es hidrógeno.

(16) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (12), sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior; X es alquileno inferior; R^2 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 2 halógeno; R^3 es hidrógeno.

(17) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (16), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

(18) Una composición farmacéutica de acuerdo con (17), que es un agente anti-VIH.

La presente invención provee además un método para el tratamiento de una enfermedad infecciosa que comprende administrar el compuesto mencionado anteriormente. Adicionalmente, la presente invención provee un proceso para producir un agente para el tratamiento de una enfermedad infecciosa por virus que comprende el compuesto mencionado anteiormente.

[Efecto de la Invención]

[0005]

Los presentes compuestos de la invención poseen una actividad inhibidora de integrasa y/o una actividad inhibidora de crecimiento celular contra virus, especialmente VIH. En consecuencia, son útiles para la prevención o tratamiento de varias enfermedades mediadas por la integrasa o enfermedades de infección por virus (p.e., SIDA). Un compuesto preferible también es efetivo a una cepa resistente. En adición, un compuesto preferible tiene buena farmacocinética en un cuerpo.

[Realización Preferida de la Invención]

[0006]

Los términos usados aquí se explican a continuación. Cada término, solo o en combinación con otro término, significa lo siguiente.

"Alquileno inferior" significa un alquileno inferior C1 a C6 recto o ramificado tal como metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, pentametileno, o hexametileno, preferiblemente alquileno inferior recto C1 a C4 tal como metileno, etileno, trimetileno, y tetrametileno, más preferiblemente metileno o etileno.

"Alquenileno inferior" significa un alquenileno inferior C2 a C6 recto o ramificado, que consiste del "alquileno inferior" anterior que tiene uno o más enlaces dobles, tal como vinileno, propileno, o butenileno, preferiblemente un alquenileno inferior C2 a C3 recto tal como vinileno o propileno.

"Alquilo" significa un alquilo C1 a C10 recto o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo. Se prefiere alquilo inferior C1 a C6, el más preferido es alquilo C1 a C4 tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, n-hexilo, e isohexilo.

Cuando el alquilo inferior está intervenido con "-N=" o "=N-", el alquilo inferior puede tener un enlace doble para formar $-CH_2-N=CH_2$, $-CH=N-CH_3$, etc.

"Alquenilo" significa un alquenilo C2 a C8 recto o ramificado, que consiste del "alquilo" anterior que tiene uno o más enlaces dobles, tal

como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, y 3-metil-2-butenilo, preferiblemente alquenilo inferior C2 a C6, y más preferiblemente alquenilo inferior C2 a C4.

"Alqueniloxi inferior" significa oxi unido al "alquenilo inferior" anterior tal como viniloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 1,3-butadieniloxi, y 3-metil-2-buteniloxi.

"Cicloalquilo" significa hidrocarburo saturado cíclico C3 a C20, preferiblemente C3 a C15, más preferiblemente C3 a C10, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, adamantilo, y poliedro (p.e. cubano, dodecahedrano), adeicionalmente, preferiblemente cicloalquilo C3 a C6.

"Cicloalquilo alquilo inferior" significa alquilo inferior sustituido con el cicloalquilo anterior, tal como ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y ciclohexiletilo, y preferiblemente cicloalquilo alquilo inferior C3 a C6.

"Arilo" significa hidrocarburo aromático monociclico (fenilo) e hidrocarburo aromático policíclico (p.e., 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, 9-fenantrilo etc.), preferiblemente fenilo o naftilo (p.e., 1-naftilo, 2-naftilo).

"Aralquilo" o "aril alquilo inferior" significa el "alquilo inferior" anterior sustituido con 1 a 3 del "arilo" interior, tal como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo,

preferiblemente bencilo.

"Ariloxi" significa oxi unido al "arilo" anterior, tal como 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, 1-antriloxi, 2-antriloxi, 9-antriloxi, 1-fenantriloxi, 2-fenantriloxi, 3-fenantriloxi, 4-fenantriloxi, y 9-fenantriloxi, preferiblemente feniloxi o naftiloxi (p.e., 1-naftiloxi, 2-naftiloxi).

"Grupo heterociclico" singifica "heteroanillo" o "heteroarilo".

"Heteroanillo" significa un grupo heterociclico no aromático que tiene al menos uno de N, O, P y/o S en el anillo, y puede estar enlazado en cualquier posición sustituible, preferiblemente anillo de 5 a 7 miembros, tal como 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperadinilo, 2-piperadinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino, y tetrahidropiranilo. El "grupo heterociclico no aromático" puede estar saturado o insaturado siempre y cuando sea no aromático.

"Heteroarilo" significa grupo heterocíclico aromático monociclico o grupo heterociclico aromático condensado.

Grupo heterociclico aromático monocíclico significa un grupo inducido de un anillo aromático de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 a 4 de O, S, P y/o N en el anillo, en donde el grupo puede

estar unido en cualquier posición sustituible.

Grupo heterociclico aromático condensado significa un grupo en donde un anillo aromático de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 a 4 de O, S, P y/o N en el anillo, está condensado con 1 a 4 de carbociclo(s) aromáticos de 5 a 8 miembros u otro(s) heteroanillo(s) aromático(s) de 5 a 8 miembros, y puede estar unido en cualquier posición sustituible.

Ejemplos de "heteroarilo" incluyen furilo (p.e., 2-furilo, 3-furilo), tienilo (p.e., 2-tienilo, 3-tienilo), pirrolilo (p.e., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (p.e., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (p.e., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (p.e., 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo), tetrazolilo (p.e., 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo), oxazolilo (p.e., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (p.e., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), tiazolilo (p.e., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tiadiazolilo, isotiazolilo (p.e., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), piridilo (p.e., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (p.e., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (p.e., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), furazanilo (p.e., 3-furazanilo), pirazinilo (p.e., 2-pirazinilo), oxadiazolilo (p.e., 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), benzofurilo (p.e., 2-benzo[b]furilo, 3-benzo[b]furilo, 4-benzo[b]furilo, 5-benzo[b]furilo, 6-benzo[b]furilo, 7-benzo[b]furilo), benzotienilo (p.e., 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo, 5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo, 7-benzo[b]tienilo), benzoimidazolilo (p.e., 1-benzoimidazolilo, 2-benzoimidazolilo, 4-benzoimidazolilo, 5-benzoimidazolilo), dibenzofurilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo (p.e.,

2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo), cinolinilo (p.e., 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo, 8-cinolinilo), quinazolinilo (p.e., 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo), quinolilo (p.e., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), ftalazinilo (p.e., 1-ftalazinilo, 5-ftalazinilo, 6-ftalazinilo), isoquinolilo (p.e., 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), purinilo, pteridinilo (p.e., 2-pteridinilo, 4-pteridinilo, 6-pteridinilo, 7-pteridinilo), carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo (p.e., 1-acridinilo, 2-acridinilo, 3-acridinilo, 4-acridinilo, 9- acridinilo), indolilo (p.e., 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), isoindolilo, fenandinilo (p.e., 1-fenandinilo, 2-fenandinilo) o fenotiadinilo (p.e., 1-fenotiadinilo, 2-fenotiadinilo, 3-fenotiadinilo, 4-fenotiadinilo).

"Heterociclo alquilo inferior" significa alquilo inferior sustituido con el "grupo heterocíclico" anterior.

"Heterocicloxi" significa un oxi unido al "grupo heterocíclico" anterior.

"Heterociclo" significa un heterociclo que puede formar el grupo heterocíclico.

"Alcoxi inferior" significa oxi unido al "alquilo inferior" anterior, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, y ter-butoxi.

"Alquilocarbonilo inferior", "cicloalquilcarbonilo", "cicloalquil

alquilocarbonilo inferior", "alcoxicarbonilo inferior", "arilcarbonilo", "aril alquilocarbonilo inferior", "ariloxicarbonilo", "heterociclocarbonilo", "heterociclo alquilocarbonilo inferior", y "heterociclooxi carbonilo", cada uno significa un carbonilo unido al "alquilo inferior", "cicloalquilo", "cicloalquil alquilo inferior", "alcoxi inferior", "arilo", "aril alquilo inferior", "ariloxi", "grupo heterocíclico", y "heterociclo alquilo inferior", anterior respectivamente.

[0007]

Cuando sustituyente(s) está(n) presente(s) en el "alquilo inferior opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido", "alquenilo inferior opcionalmente sustituido", "alcoxi inferior opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido", "ariloxi opcionalmente sustituido", "ariloxi alquilo inferior opcionalmente sustituido", "heterociclo opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", "heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido", "heterociclooxi opcionalmente sustituido", "alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido", "alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido", "cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido", "alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido", "arilocarbonilo opcionalmente sustituido", "arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido", "ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido", "heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido", "heterociclo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido",

"heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido", "alquileno inferior opcionalmente sustituido", "alquenileno inferior opcionalmente sustituido", "residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido", "carbociclo opcionalmente sustituido" o "heterociclo opcionalmente sustituido", cada uno puede estar sustituido con, 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo Sustituyente B en cualquier posición.

Ejemplos del grupo Sustituyente B incluyen hidroxi, carboxi, halógeno (F, Cl, Br, I), halo alquilo inferior (p.e., CF_3, CH_2CF_3, CH_2CCl_3), halo alcoxi inferior (p.e., OCF_3, OCH_2CF_3, OCH_2CCl_3), alquilo inferior (p.e., metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo), alquenilo inferior (p.e., vinilo), alquinilo inferior (p.e., etinilo), cicloalquilo (p.e., ciclopropilo), cicloalquenilo (p.e., ciclopropenilo), alcoxi inferior (p.e., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), alqueniloxi inferior (p.e., viniloxi, aliloxi), alcoxicarbonilo inferior (p.e., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo), nitro, nitroso, amino opcionalmente sustituido (p.e., alquilamino (p.e., metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (p.e., acetilamino, benzoilamino), aralquilamino (p.e., bencilamino, trithilamino), hidroxiamino)), azido, arilo (p.e., fenilo), aralquilo (p.e., bencilo), ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio (p.e., metiltio), alquilsulfonilo (p.e., metanosulfonilo, etanosulfonilo), alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido (p.e., metanosulfonilamino, etanosulfonilamino, N-metilsulfonil-N'-metilamino), carbamoilo opcionalmente sustituido (p.e., alquilcarbamoilo (p.e., metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo)), sulfamoilo, acilo (p.e., formilo, acetilo), formiloxi,

haloformilo, oxalo, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, tiocarbamoilo, sulfino, sulfo, sulfoamino, hidrazino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido, oxo, residuo de ácido fosfórico, alquilo inferior que está sustituido con un residuo de ácido fosfórico, y puede estar intervenido con un grupo heteroátomo, arilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico, aralquilo sustituido con un residuo de ácido fosfórico, e hidroxi alquilo inferior, más preferiblemente hidroxi, carboxi, halógeno (F, Cl, Br, I), halo alquilo inferior (p.e., CF_3, CH_2CF_3, CH_2CCl_3), halo alcoxi inferior (p.e., OCF_3, OCH_2CF_3, OCH_2CCl_3), alquilo inferior (p.e., metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo), alcoxi inferior (p.e., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), amino opcionalmente sustituido (p.e., alquilamino (p.e., metilamino, etilamino, dimetilamino)), oxo, o residuo de ácido fosfórico.

Ejemplos de un sustituyente de "amino opcionalmente sustituido" o "carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen mono- o di- alquilo inferior, alquilocarbonilo inferior, o alquilosulfonilo inferior, alquilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., metilo, etilo, isopropili, bencilo, carbamoilalquilo (p.e., carbamoilmetilo), mono- o di-alquilocarbamoilo inferior alquilo inferior (p.e., dimetilcarbamoiletilo), hidroxi alquilo inferior, heteroanillo alquilo inferior (p.e., morfolinetilo, tetrahidropiraniletilo), alcoxicarbonil alquilo inferior (p.e., etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo), mono- o di- alquilo inferior amino alquilo inferior (p.e., dimetilaminoetilo)), alcoxi inferior alquilo inferior (p.e., metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, isopropoxietilo), acilo (p.e., formilo, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo,

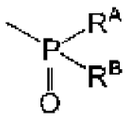
valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, octanoilo, metoxietilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo, etoxicarbonilmetilcarbonilo), alcoxi inferior alquilocarbonilo inferior (p.e., metoxietilcarbonilo), alquilo carbamoilo inferior alquilocarbonilo inferior (p.e., metilcarbamoiletilcarbonilo), alcoxicarbonilacetilo), arilocarbonilo opcionalmente sustituido (p.e., benzoilo, toluoilo), aralquilo opcionalmente sustituido (p.e., bencilo, 4-fluorobencilo), hidroxi, alquilosulfonilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., metanosulfonilo, etanosulfonilo, isopropilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, bencilosulfonilo, metoxietilsulfonilo), arilsulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior o halógeno (p.e., bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, 4-fluorobencenosulfonilo), cicloalquilo (p.e., ciclopropilo), arilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior (p.e., fenilo, tritilo), alquiloaminosulfonilo inferior (p.e., metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo), alquiloaminocarbonilo inferior (p.e., dimetilaminocarbonilo), alcoxicarbonilo inferior (p.e., etoxicarbonilo), cicloalquilcarbonilo (p.e., ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo), sulfamoilo opcionalmente sustituido (p.e., sulfamoilo, metilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo), alquilocarbonilamino inferior (p.e., metilcarbonilamino), heteroanillo (p.e., morfolino, tetrahidropiranilo), amino opcionalmente sustituido (p.e., mono- o di-alquilamino (p.e., dimetilamino), formilamino), y similares.

En cuanto a amino de "amino opcionalmente sustituido", "carbamoilo opcionalmente sustituido", o "carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido", dos sustituyentes en el amino junto con el átomo de N vecino puede formar un heteroanillo que contiene N, que contiene opcionalmente S y/o O en el anillo (preferiblemente anillo de

5 a 7 miembros o anillo saturado) y el anillo está opcionalmente sustituido con oxo o hidroxi. El átomo de S que forma el anillo puede estar sustituido con oxo. Se prefiere un anillo de 5 a 6 miembros tal como piperazinilo, piperidino, morfolino, pirrolidino, tiadinan-2-ilo, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 1,1-dioxido-1,2-tiadinan-2-ilo, y 4-hidroximorfolino.

Residuo de ácido fosfórico significa un grupo mostrado de la formula: $-PO(OH)_2$. Residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido significa un residuo de ácido fosfórico en donde la parte OH y/o hidrógeno del OH está opcionalmente sustituida con un residuo de ácido fosfórico, preferiblemente mostrado por la formula:

[Formula Química 6]



(P-I)

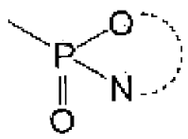
(en donde, R^A y R^B son cada uno independientemente OR^C o NR^DR^E (en donde R^C, R^D y R^E son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, grupo heterociclico opcionalmente sustituido, o R^D y R^E tomados juntos con el átomo de N vecino pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros)) o R^A y R^B tomados junto con el átomo de P vecino pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros)).

Más preferiblemente, R^A y R^B sonambos OR^C, ouno de ellos es OR^C y el otro es NR^DR^E.

R^C, R^D y R^E son cada uno preferiblemente, independientemente, alquilo inferior (p.e., metilo, etilo).

El heterociclo opcionalmente sustituido formado por R^A y R^B tomados juntos con el átomo de P vecino puede ser de la siguiente estructura:

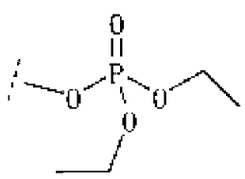
[Formula Química 7]



(en donde, la línea quebrada significa una parte del anillo)

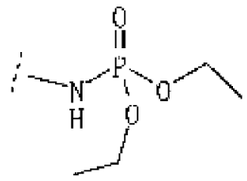
Hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido es preferiblemente hidroxi sustituido con un residuo de ácido fosfórico sustituido con di alquilos inferiores, y más preferiblemente un grupo de la siguiente formula:

[Formula Química 8]



Amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido es preferiblemente amino sustituido con un residuo de ácido fosfórico sustituido con di alquilos inferiores, y más preferiblemente un grupo de la siguiente formula:

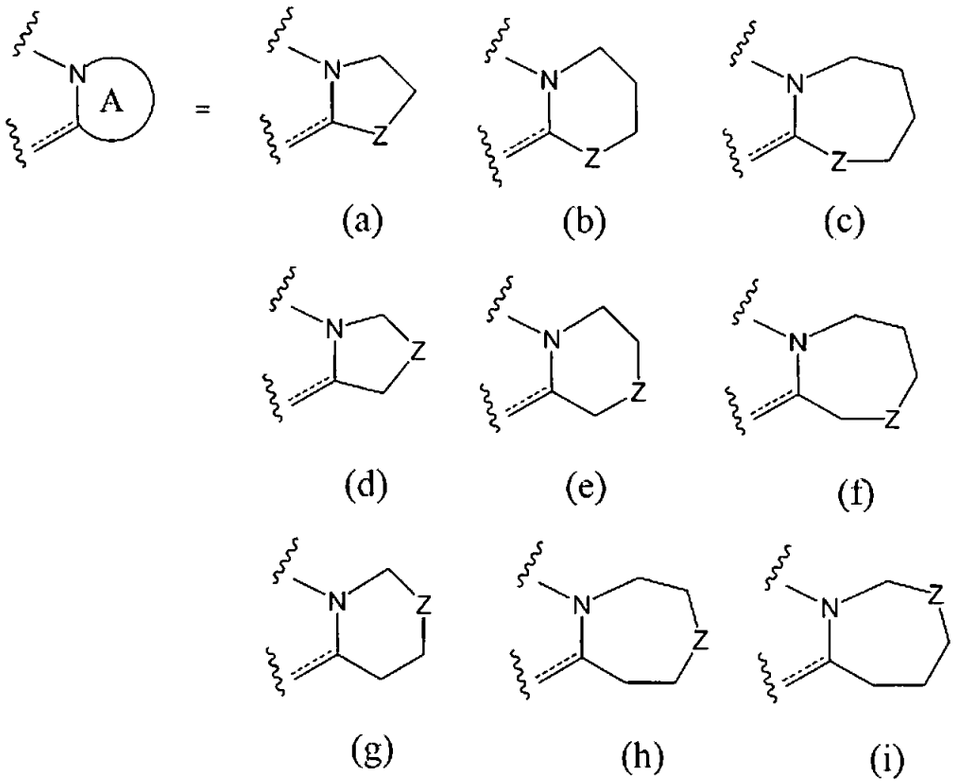
[Formula Química 9]



[0008]

El anillo A es heterociclo opcionalmente sustituido. El heterociclo es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 3, preferiblemente 2 a 3 de átomos de O, S y/o N, y es más preferiblemente seleccionado del heteroanillo anterior. Opcionalmente, 1 o 2 heteroátomos pueden estar presentes en un arco del anillo A, y una posición del mismo no está limitada. Una de las realizaciones preferidas del anillo A es el siguiente anillo que está opcionalmente sustituido.

[Formula Química 10]



(Z es CH_2, O, S, SO, SO_2 o NR^{19})

Una de las realizaciones preferidas de Z es Z=O o NR^{19}.

Cuando Z=NR^{19}, R^{19} es preferiblemente 1) hidrógeno, 2) alquilo inferior opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: amino opcionalmente sustituido con mono- o di-alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxi, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (heterociclo es preferiblemente de 5 a 7 miembros, p.e., furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, morfolino, imidazol; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno), heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido (heterociclo es preferiblemente de 5 a 7 miembros, p.e., morfolinocarbonilo), fenilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alquilo inferior, amino, alquiloamino

inferior, hidroxi, halógeno, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior), acetilamino, carbamoili, mono- o di-alquilcarbamoilo inferior sustituido, alquilsulfonilamino inferior, alcoxi inferior, carbonilo, halógeno, tiol, alquiltio inferior), 3) alquenilo inferior, 4) acilo (p.e., alquilocarbonilo inferior), 5) alquilsulfonilo inferior.

Como otro sustituyente en el anillo A, se ejemplifica uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo Sustituyente S2, preferiblemente alquilo inferior y similares. Alternatamente, una parte de sustituyente en en anillo A puede estar conectada con un átomo vecino para formar adicionalmente un anillo fusionado o un anilo espiro, preferiblemente un carbociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros) o un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros).

Grupo Sustituyente S2: hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido alquilo inferior, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente

sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicliclo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de CO, O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 se selecciona independientemente del mismo grupo sustituyente de R^4), -N= y =N-), oxo.

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, preferiblemente hidrógeno.

[0009]

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo (de aquí en adelante, referido como M en algunos casos) seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior, cada uno puede estar intervenido por el heteroátomo. Aquí, "intervenir" significa el caso en donde el heteroátomo 1) está presente entre átomos de carbono que constituyent alquileno o alquenileno, 2) está unido a un átomo de N del grupo carbamoilo adyacente a X, y/o 3) está unido al R^2 adyacente a X. El grupo heteroátomo (M) puede ser uno o más grupos iguales o

diferentes. Por ejemplo, el caso en donde el alquileno inferior está intervenido por el heteroátomo incluye -M-CH_2-, -CH_2-M-CH_2-, -CH_2-M-, y -CH_2-M-M-CH_2-. X es preferiblemente un espaciados en el cual 1 a 3 átomos están conectados. X es más preferiblemente alquileno inferior, o alquenileno inferior que puede estar intervenido por un heteroátomo, u O, además, preferiblemente alquileno inferior C1 a C3 o alquenileno inferior C2 a C3, u O, particularmente preferiblemente metileno u O.

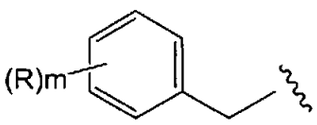
R^2 es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo. Ejemplos de un sustituyente sobre arilo incluye preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, amino, alquilamino inferior, ciano, carboxi, formilo, oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, carbamoilo, y alquilocarbamoilo inferior, y Grupo Sustituyente S1 (: residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 se selecciona independientemente del mismo grupo sustituyente de R^4), -N= y =N-), aclxo inferior alquilo inferior, amino alquilo inferior opcionalmente sustituido con mono- o di-alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior, carbamoilo opcionalmente sustituido con mono- o di-alquilo inferior, alquilsulfonilamino inferior opcionalmente

sustituido, alcoxi inferior halogenado, hidroxi alquilo inferior). El sustituyente es un grupo, seleccionado más preferiblemente de halógeno, hidroxi, amino, ciano, alquilo inferior, y alcoxi inferior, y el Grupo Sustituyente S1, particularmente preferiblemente seleccionado de halógeno (p.e., F) y/o grupo Sustituyente S1. Cuando un sustituyente está presente en el arilo, su posición es preferiblemente una posición 4. R^2 es más preferiblemente fenilo, o fenilo sustituido con al menos halógeno, particularmente preferiblemente 4-halógenofenilo (p.e., 4-F-fenilo) o 2,4-dihalógenofenilo (p.e., 2,4-F-fenilo).

R^2 es más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 Rs descritos posteriormente.

En todos los compuestos de la presente invención, una parte -X-R^2 está preferiblemente representada por la siguiente formula.

[Formula Química 11]



R's son cada uno independientemente un grupo seleccionado del grupo que consiste de halógeno y el Grupo Sustituyente S1.

El grupo Sustituyente S1: residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico

opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de CO, O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-), alcoxi inferior alquilo inferior, amino alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: mono- o di-alquilo inferior, alquilocarbonilo inferior, o alquilosulfonilo inferior), alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior, carbamoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: mono- o di-alquilo inferior, alquilocarbonilo inferior, o alquilosulfonilo inferior), alquilosulfonilamino inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior halogenado, e hidroxi alquilo inferior.

Y, m es un entero de 0 a 3, preferiblemente 0, o 1 a 2. Cuando m es 1, R es preferiblemente halógeno y, cuando m es 2, R es preferiblemente dos halógenos, o halógeno y otro grupo.

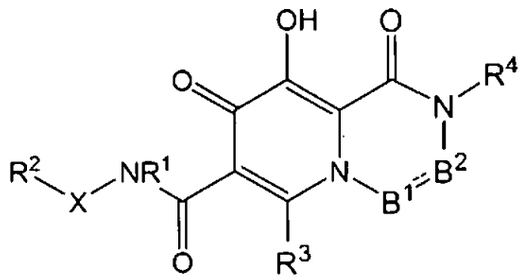
R está preferiblemente presente en la posición 4 y, opcionalmente, otra posición (p.e., posición 2) en un anillo benceno.

Cuando m=2, R es más preferiblemente grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado, alquilsulfonilamino inferior, carbamoilo, y alquilocarbamoilo inferior, particularmente preferiblemente dos Fs.

R^3 puede ser una variedad de sustituyentes siempre y cuando no afecten adversamente la actividad farmacológica del Compuesto (I), y ejemplos incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido. Ejemplos de un sustituyente "opcionalmente sustituido" incluyen halógeno, hidroxi, amino, alquilamino inferior, ciano, carboxi, formilo, oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, carbamoilo, alquilocarbamoilo inferior, arilo, grupo heterocíclico, alquilocarbonilo inferior, alquilocarboniloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquilo inferior halogenado, y alcoxi inferior halogenado, más preferiblemente halógeno, hidroxi, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior, y alcoxi inferior. R^3 es más preferiblemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, alqueniloxi inferior o amino opcionalmente sustituido, además preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior (p.e., metilo), particularmente preferiblemente hidrógeno.

La presente invención provee los siguientes compuestos (en cada una de las siguientes formulas, cada símbolo es como se definió anteriormente a menos que se indique de otra forma).

[Formula Química 12]



(I)

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, preferiblemente hidrógeno.

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior que puede estar intervenido por el grupo heteroátomo; preferiblemente un enlace sencillo, O, S, o alquileno inferior (más preferiblemente C1 a C3) que puede estar intervenido por O o S.

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, grupo heterociclooxi opcionalmente sustituido, o amino opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido

alquilo inferior, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-), más preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido alquilo inferior, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o heterocícico alquilo inferior opcionalmente sustituido.

Una línea quebrada indica la presencia o ausencia de un enlace.

B^1 y B^2 son tales que cualquiera de ellos es $CR^{20}R^{21}$, y el otro es NR^{22} y, en este caso, una línea quebrada no está presente.

Cuando B^2 es NR^{22}, R^4 y R^{22} pueden estar conectados juntos para

formar un heterociclo opcionalmente sustituido (p.e., anillo G);

Cuando B^2 es CHR^{21}, R^4 y R^{21} pueden estar conectados juntos para formar un heterociclo opcionalmente sustituido (p.e., anillo H).

Alternativamente, B^1 y B^2 son independientemente C, CR^{23}, o N. Las partes B^1 y B^2 pueden estar conectadas juntas para formar un heterociclo opcionalmente sustituido (p.e., anillo C) y, en este caso, cuando B^1 y B^2 son independientemente CR^{23} o N, una línea quebrada indica la ausencia de un enlace.

R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroc'iclico alquilo inferior opcionalmente substituted, heterociclooxi opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado del grupo

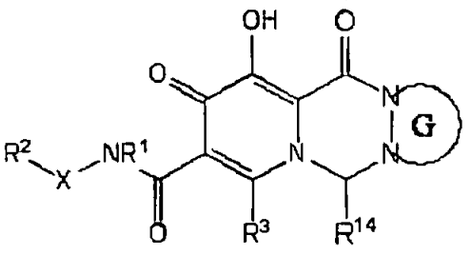
que consiste de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 se selecciona independientemente del mismo grupo sustituyente de R^4), -N= y =N-), hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heteroc'iclico alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclo oxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida, y sulfonilo sustituido.

R^2, R^{21}, R^{22} y R^{22} son más preferiblemente seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilo carbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo carbonilo opcionalmente sustituido, heterociclico alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclo oxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida, y

sulfonilo sustituido.

El Compuesto (I) incluye los Compuestos (I-10), (I-6), (I-9) e (I-12) mostrados a continuación.

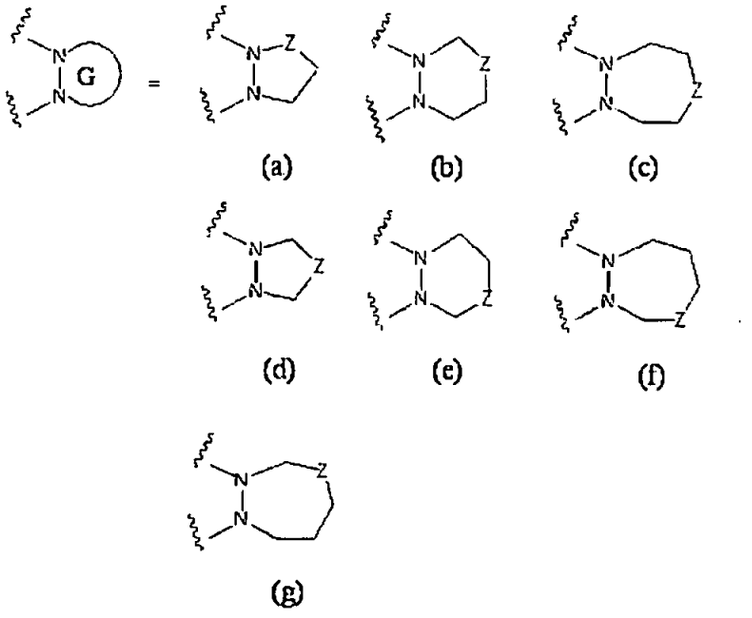
[Formula Química 13]



(I-10)

El anillo G es un anillo de 5 a 7 miembros que contiene 2 a 3 de átomos de O, S y/o N, y contiene al menos 2 átomos de N. Más preferiblemente, el anillo se selecciona de los heteroanillos mencionados anteriormente, y los siguientes anillos son ejemplificados.

[Formula Química 14]



(Z es CH_2, O, S, SO, SO_2, o NR^{19} descrito más adelante)

Como un sustituyentes en el anillo G, se ejemplifican uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo Sustituyente S2. Alternativamente, una parte del sustituyente en el anillo G puede estar conectada con un átomo vecino para formar adicionalmente un anillo fusionado o un anillo espiro, preferiblemente un carbociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros) o un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros).

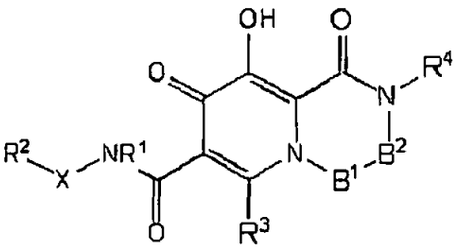
Uno de los aspectos preferidos de un sustituyente en el anillo G es alquilo inferior (p.e., metilo, isopropilo), alcoxi inferior alquilo inferior (p.e., 2-metoxietilo), o amino opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior (p.e., metilo), alquilocarbonilo inferior (p.e., acetilo)).

R^3 es preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno.

Como R^{14}, se ejemplifican los mismos grupos de aquellos en el caso de R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23}. R^{14} es preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquilamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo(sustituido), acilamino, alquinilo inferior, hidroxi), cicloalquilo, cicloalquilo alquilo inferior, fenilo, bencilo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, heterocíclico de 5 a 6 miembros alquilo inferior, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), benzoilo opcionalmente sustituido

(sustituyente: alcoxi inferior), sufonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, grupo heterociclico), más preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

[Formula Química 15]



(I-6)

Preferiblemente, B^1 es $CR^{20}R^{21}$, y B^2 es NR^{22} (R^{20}, R^{21} y R^{22} son como se definieron anteriormente).

Adicionalmente, preferiblemente, B^1 es NR^{22}, y B^2 es $CR^{20}R^{21}$ (R^{20}, R^{21} y R^{22} son como se definieron anteriormente).

R^3 es preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno.

R^{20}, R^{21} y R^{22} son preferiblemente independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: amino, alquilamino inferior, carbonilamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, acilamino (p.e., carbonilamino inferior), alquinilo inferior, hidroxi, alcoxicarbonilo inferior, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, alcoxi inferior), alquenilo inferior, carbamoilo opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior), alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilo carbonil

amino inferior, oxo, alquinilo inferior), cicloalquilo, cicloalquilo alquilo inferior, arilo opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquiloxi inferior, nitro), arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquiloxi inferior, nitro, oxo), grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquiloxi inferior, nitro), heterocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquiloxi inferior, nitro, oxo), alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior, halógeno), cicloalquilocarbonilo, benzoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior, halógeno), sulfonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, grupo heterocíclico (preferiblemente grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros)).

Más preferiblemente, R^{20} y R^{21} son ambos hidrógeno.

En el Compuesto (I-6), más preferiblemente, R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, más preferiblemente hidrógeno; X es alquileno inferior; R^2 es fenilo, o fenilo sustituido con al menos halógeno, más preferiblemente fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos (p.e., F); R^3 es hidrógeno; B^1 es CH^2 o NR^{22}; B^2 es NR^{22} o CH_2, más preferiblemente B^1 es NR^{22}; B^2 es CH_2.

R^4 es preferiblemente alquilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo; ejemplo de sustituyente: hidroxi, amino, alquilamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi, oxo, alcoxicarbonilo inferior, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, alcoxi inferior)), especificamente alquilamino

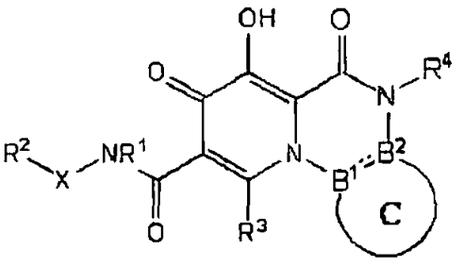
inferior alquilo inferior (p.e., 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo), alcoxi inferior alquilo inferior (p.e., 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo) o ariloxi alquilo inferior (p.e., 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropilo); cicloalquilo opcionalmente sustituido (p.e., ciclopropilo); cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., ciclopropilmetilo, 1-adamantilmetilo, 2-adamantilmetilo, dodecahedranometilo, cudanometilo); arilo opcionalmente sustituido (p.e., fenilo; ejemplo de sustituyente; alquilo inferior, halógeno, alquiloxi inferior, nitro, o una parte del sustituyente puede ser alquileno inferior que puede estar intervenido por un heteroátomo (p.e., O)); arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., bencilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquiloxi inferior, nitro, o una parte del sustituyente puede ser alquileno inferior que puede estar intervenido por un heteroátomo (p.e., O)); grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros) (p.e., picolilo, piridilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquiloxi inferior, nitro); o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros) alquilo inferior (p.e., piperonilmetilo, 2-morfolinetilo, tiofenemetilo, furanmetilo, tetrahidrofuranmetilo, dioxanometilo, tetrahidropiranmetilo, tiazolmetilo, oxazolmetilo, 1,2,4-oxadiazolmetilo, 1,3,4-oxadiazolmetilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior, halógeno, alquiloxi inferior, nitro; el heterociclo puede estar fusionado con un anillo benceno).

R^{22} es preferiblemente alquilo opcionalmente sustituido (p.e., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, neopentilo; ejemplo de

sustituyente: amino, alquilamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo (sustituido), acilamino, oxo), específicamente alquilamino inferior alquilo inferior (p.e., 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo), alcoxi inferior alquilo inferior (p.e., 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, 4-propoxibutilo), ariloxi alquilo inferior (p.e., 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropilo), ciano alquilo inferior (p.e., cianometilo), alquilo inferior halogenado (p.e., fluorometilo, 2,2,2-trifluorometilo), o carboranometilo, acilamino alquilo inferior (p.e., 2-acetamidaetilo); alquenilo inferior (p.e., alilo, propargilo, crotilo); cicloalquilo alquilo inferior (p.e., 3-ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-adamantilmetilo, 2-adamantilmetilo, dodecahedranometilo, cubanometilo); arilo opcionalmente sustituido (p.e., fenilo; una parte del sustituyente puede ser alquileno inferior que puede estar intervenido por un heteroátomo (p.e., O)); arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., bencilo; una parte del sustituyente puede ser alquileno inferior que puede estar intervenido por un heteroátomo (p.e., O)); grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (p.e., picolilo piridilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior); heterocíclico alquilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., piperonilmetilo, morfolinetilo, furanmetilo, tetrahidrofuranmetilo, dioxanometilo, tetrahidropiranmetilo, triazolmetilo, tetrazolmetilo, tiazolmetilo, oxazolmetilo, 1,2,4-oxadiazolmetilo, 1,3,4-oxadiazolmetilo, isoxazolmetilo, imidazolmetilo, metilpirrolmetilo, 18-coronaétermetilo; ejemplo de sustituyente: alquilo inferior); alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido (p.e., acetilo; ejemplo sustituyente: alcoxi inferior (p.e., metoxi)); arilocarbonilo opcionalmente sustituido (p.e., benzoil; ejemplo de sustituyente; alcoxi inferior); tioúrea sustituida (p.e., úrea,

alquilúrea inferior (p.e., dimetilúrea), dimetiltioúrea); o sulfonilo sustituido (p.e., alquilsulfonilo (p.e., metanosulfonilo), arilsulfonilo (p.e., bencenosulfonilo), heterocíclico sulfonilo (p.e., tiofensulfonilo)).

[Formula Química 16]



(I-9)

El anillo C indica un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido. Cuando el anillo C es un heterociclo, B^1 y B^2 son independientemente C, CH o N. Siempre que, cuando B^1 y B^2 son independientemente CR^{23} o N, una línea quebrada indica la presencia de un enlace. Cuando el anillo C es un heterociclo, se ejemplifican los mismos heterociclos que el anillo A y el anillo G, y un sustituyente en el anillo C también se ejemplifica igualmente. Esto es, como un sustituyente en el anillo C, se ejemplifican uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo Sustituyente S2. Alternativamente, una parte del sustituyente en el anillo C puede ser tomada junto con un átomo vecino para formar adicionalmente un anillo fusionado o un anillo espiro, preferiblemente un carbociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros) o un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros).

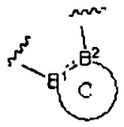
Cuando el anillo C es un carbociclo, B^1 y B^2 son independientemente C o CH y, como el carbociclo, se ejemplifica un anillo

de 5 a 7 miembros.

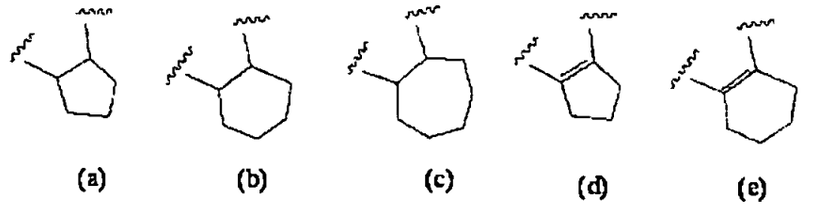
Una línea quebrada indica la presencia o ausencia de un enlace, preferiblemente la ausencia de un enlace.

El anillo C incluye los siguientes anillos, preferiblemente (i) y (l).

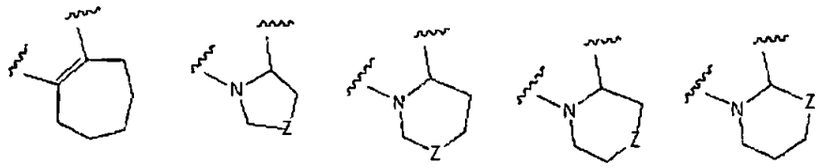
[Formula Química 17]



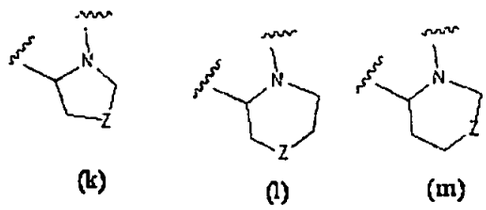
=



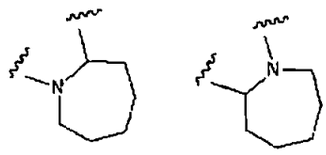
(a) (b) (c) (d) (e)



(f) (g) (h) (i) (j)



(k) (l) (m)



(n) (o)

(Z es CH_2, O, S, SO, SO_2, o NR^{19} descrito más adelante)

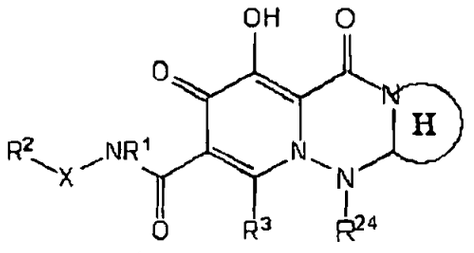
Uno de los aspectos preferidos como un sustituyente en el anillo C es alquilo inferior (p.e., metilo, isopropilo), alcoxi inferior alquilo inferior (p.e., 2-metoxietilo), y amino opcionalmente sustituido (ejemplo de sustituyente: alquilo inferior (p.e., metilo), alquilocarbonilo inferior (p.e., acetilo)).

R^{19} es más preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior, o alcoxi inferior alquilo inferior.

R^3 es preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno.

En el Compuesto (I-9), como R^4, se ejemplifican preferiblemente los mismos grupos que aquellos para R^4 del Compuesto (I-6).

[Formula Química 18]



(I-12)

El anillo H sigjnfica un heterociclo que tiene el mismo significado que el de el anillo A, es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros y, como un sustituyente en cada anullo, se ejemplifican los mismos

sustituyentes que aquellos en el caso del anillo A. Esto es, como un sustituyente en el anillo H, se ejemplifican uno o más sustituyentes iguales o diferentes del grupo Sustituyente S2. Alternativamente, una perte del sustituyente en el anillo H puede estar conectada con un átomo vecino para formar adicionalmente un anillo fusionado o un anillo espiro, preferiblemente un carbociclo opcionalmente substituted (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros) o un heterociclo opcionalmente sustituido (preferiblemente anillo de 5 a 6 miembros).

R^3 es preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferiblemente hidrógeno.

Como R^{24}, se ejemplifican los mismos grupos que aquellos en el caso de R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23}. R^{24} es preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquilamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo (sustituido), acilamino, alquinilo inferior, hidroxi), cicloalquilo, cicloalquilo alquilo inferior, fenilo, bencilo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, heterocíclico alquilo inferior de 5 a 6 miembros, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior, halógeno), benzoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior, halógeno), o sulfonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, grupo heterocíclico (preferiblemente grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros)), más preferiblemente hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

[0010]

El compuesto (I) tiene al menos las siguientes características

según su estructura química.

(1) la estructura principal, heterociclo condensado, está sustituido con oxo (=O), hidroxi (OH) y oxo (=O).

(2) un grupo carbamoilo sustituido (-$CONR^1XR^2$) está unido a la posición vecina al grupo oxo en el heterociclo.

Particularmente, por poseer tal estructrura, el Compuesto (1) exhibe una actividad inhibidora de integrasa marcadamente potente y/o actividad inhibidora de crecimiento celular contra el virus del VIH. Un compuesto preferable también es efectivo a un cepa resistente. En contraste, otras estructuras parciales tiene un grado de libertad relativamente grande, pueden tener una variedad de sustituyentes, y pueden formar un anillo condensado, y el anillo condensado puede estar adicionalmente sustituido.

[0011]

La presente invención provee una sal farmacéuticamente aceptable o un solvatep del Compuesto (I). Todo tautómeto teóricamente posible, isómero geométrico, compuesto ópticamente activo, y racemato del presente compuesto está dentro del acance de la invención.

Sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención incluyen, como sales básicas, por ejemplo, sales de metal de álcali tales como sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo tales como sales de calcio o magnesio; sales de amonio; sales de amina alifática tales como sales de trimetilamina, trietilamina,

diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, procaína, meglumina, dietanolamina, o etilendiamina; sales de aralquil amina tales como sales de N,N-dibenciletilendiamina o benetamina; sales de amina aromática heterocíclica tales como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinolina o sales de isoquinolina; sales de amonio cuaternario tales como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioctilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de amino ácido básicas tales como sales de arginina o sales de lisina. Sales ácidas incluyen, por ejemplo, sales de ácido mineral tales como clorhidrato, sales de sulfatos, sales de nitrato, sales de fosfatos, sales de carbonatos, hidrógenocarbonatos o perclorato; sales de ácido orgánico tales como acetatos, propionatos, lactatos, maleatos, fumaratos, tartratos, malatos, sales de citratos, o ascorbatos; sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, o p-toluensulfonatos; y sales de amino ácido ácidas tales como aspartatos o glutamatos se ejemplifican.

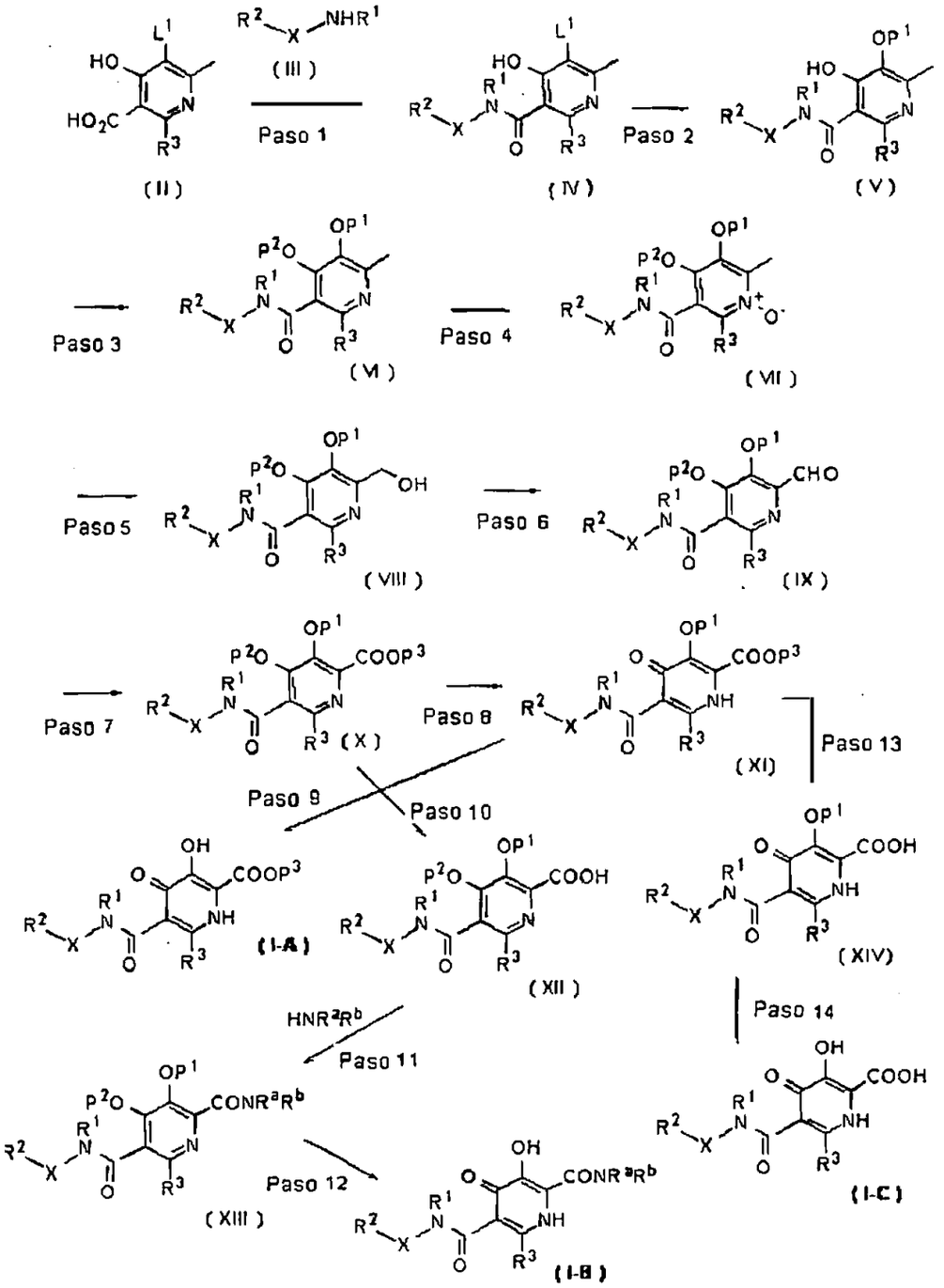
Los solvatos de un compuesto de la presente invención incluyen alcholatos e hidratos.

[0012]

Un proceso general para producir el presente compuesto se ejemplifica a continuación.

(Método para preparar la material prima)

[Formula Química 41]



(en donde L^1 es un grupo saliente (p.e., halógeno); P^1 y P^2 son un grupo protector de hidroxi; P^3 es un grupo protector de carboxi (p.e.,: alquilo inferior); R^a y R^b son hidrógeno o un sustituyente sobre un grupo amino)

Ejemplos de un grupo protector de hidroxi (P^1, P^2) incluyen acilo (p.e.: acetilo, pivaloilo, benzoilo), aralquilo (p.e.: bencilo), alquilo inferior (p.e.: metilo), alcoxialquilo (p.e.,: metoximetilo, metoxietilo), alquilosulfonilo inferior (p.e.: metanosulfonilo), arilsulfonilo (p.e.: bencenosulfonilo, toluensulfonilo), alcoxicarbonilo (p.e.: metoxicarbonilo) y similares.

Como un grupo protector de carboxi (P^3), se ejemplifican alquilo inferior (p.e.; metilo, etilo), y aralquilo (p.e.: bencilo).

[0013]

(Primer paso)

El presente paso es una reacción para condenser un compuesto (II) y un compuesto (III) para sintetizar un compuesto (IV). La reacción se puede realizar de acuerdo con la condición para una reacción de amidación de ácido carboxílico que generalmente se realiza. Un compuesto (II) puede reaccionar como está, o puede reaccionar después de convertido en el cloruro de ácido o éster activo correspondiente. Preferiblemente, la reacción se realiza en un solvente adecuado en la presencia de un agente de condensación.

Como un agente de condensación, se pueden usar diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)

carbodiimida y similares. Si es necesario, se puede agregar un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida, o una base tal como trietilamina, N-metilmorfolina, y piridina.

Una temperatura de reacción es 0 a 150°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 70°C.

Como un solvente de reacción, se puede usar ampliamente un solvente aprótico, y se prefieren tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno, cloroformo y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente 9 a 17 horas.

(Segundo paso)

El presente paso es una reacción para introducir un grupo hidroxi protegido (OP^1) en un compuesto (IV) para producir un compuesto (V). La reacción se puede realizar de acuerdo con la condición para una reacción de alcoxilación que se realiza generalmente.

Por ejemplo, un compuesto (V) en el cual P^1 es metilo puede ser sintetizado mediante la reacción de un compuesto (IV) con alcóxido de metal (p.e.: metóxido de sodio).

Una temperatura de reacción es 0 hasta 200°C, preferiblemente 80 hasta 120°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican alcohol, dimetilformamida (DMF), y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 5 a 10 horas.

(Tercer paso)

El presente paso es una reacción para proteger un grupo hidroxi de un compuesto (V) para producir un compuesto (VI). La reacción se puede realizar de acuerdo con la condición para una reacción para proteger un grupo hidroxi que se realiza generalmente. Por ejemplo, usando diisopropil azodicarboxilato o dietil azodicarboxilato junto con un alcohol y varias fosfinas, se puede sintetizar un compuesto (VI) en el cual P^2 es alquilo.

Una temperatura de reacción es 0 hasta 100°C, preferiblemente 0°C hasta temperatura ambiente.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican THF, tolueno, diclorometano y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 1 hasta 3 horas.

(Cuarto paso)

El presente paso es una reacción de oxidación de un átomo de nitrógeno de un compuesto (VI) para producir un compuesto (VII). La

reacción se puede realizar de acuerdo con la condición para una reacción de oxidación usando un agente oxidante, que se realiza generalmente.

Una temperatura de reacción es 0 hasta 100°C, preferiblemente bajo enfriamiento co hielo hasta temperatura ambiente.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican cloroformo, cloruro de metileno, ácido acético y similares.

Ejemplos de un agente oxidante incluyen ácido metacloroperbenzóico, peróxido de hidrógeno y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 1 a 5 horas.

(Quinto paso)

El presente paso es una reacción para hidroxilar un grupo metilo de un compuesto (VII). Preferiblemente, despues de acetoxilación mediante una reacción con anhídrido acético (temperatura de reacción: 0 hasta 150°C, preferiblemente 120 hasta 140°C), este puede ser hidrolizado (p.e.: tratamiento con una base (p.e.: hidróxido de metal de álcali)).

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 0.5 a 2 horas para acetoxilación, y 0.5 a 1 hora para hidrólisis.

(Sexto paso)

El presente paso es una reacción para oxidar un grupo hidroxi de un compuesto (VIII) para sintetizar un compuesto (IX).

Una temperatura de reacción es 0 hasta 150°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 70°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican cloroformo y similares.

Como un agente oxidante, se ejemplifican sulfóxido de dimetilo y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 0.1 a 1 hora.

(Séptimo paso)

El presente paso es una reacción para oxidar un grupo formilo de un compuesto (IX) para sintetizar un compuesto (X).

Una temperatura de reacción es 0 hasta 150°C, preferiblemente bajo enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican un alcohol y similares.

Como un agente oxidante, se ejemplifican hidróxido de potasio y yodo.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 0.5 a 3 horas.

(Octavo paso)

El presente paso es una reacción para desproteger una parte del OP^2 de un compuesto (X) para sintetizar un compuesto (XI). La reacción puede realizarse de acuerdo con la condición para una reacción de desprotección de un grupo protector de hidroxi que se realiza generalmente.

Una temperatura de reacción es 0 hasta 150°C, preferiblemente bajo enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican acetonitrilo, cloruro de metileno, THF y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 1 a 3 horas.

(Nveno paso)

El presente paso es una reacción para desproteger una parte de OP^1 de un compuesto (XI) para sintetizar un compuesto (I-A). La reacción puede ser tratada preferiblemente con un ácido de Lewis (p.e.: cloruro de aluminio).

Una temperatura de reacción es 0 hasta 150°C, preferiblemente 10 hasta 50°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican cloruro de metileno, THF y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 1 a 3 horas.

(Décimo paso)

El presente paso es una reacción para desprotección de una parte éster ($COOP^3$) de un compuesto (X) para sintetizar ácido carboxílico (XII). Preferiblemente, se puede realizar la hidrólisis con un álcali (p.e.: NaOH).

Una temperatura de reacción es 0 hasta 150°C, preferiblemente 10 hasta 50°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican metanol, agua y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente unos pocos minutos hasta 2 horas.

El ácido carboxílico (XII) puede ser convertido en varios derivados (p.e.; amida).

(Onceavo paso)

El presente paso es una reacción para hacer reaccionar un compuesto (XII) con varias aminas para sintetizar un compuesto (XIII). La reacción se puede realizar de acuerdo con la condición para una reacción de amidación de ácido carboxílico que se realiza generalmente y, por ejemplo, la reacción se puede realizar como en el primer paso.

Una temperatura de reacción es 0 hasta 150°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 70°C.

Como un solvente de reacción, se puede usar ampliamente un solvente aprótico, y se prefieren tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno, cloroformo y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente unos pocos minutos a 3 horas.

Una parte de amida del compuesto resultante (XIII) puede ser adicionalmente modificada químicamente (p.e.: N-alquilación).

(Doceavo paso)

El presente paso es una reacción para desproteger las partes OP^1 y OP^2 de un compuesto (XIII) para sintetizar un compuesto (I-B). La reacción se puede realizar de acuerdo con la condición para una reacción de desprotección e un grupo protector de hidroxi que se realiza generalmente.

Por ejemplo, cuando se usa clorhidrato de piridina, una temperatura de reacción es 0 hasta 200°C, preferiblemente 150 hasta 180 grados.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 1 a 5 minutos.

(Treceavo paso)

El presente paso es una reacción para desproteger una parte éster ($COOP^3$) de un compuesto (XI) para sintetizar el ácido carboxílico (XIV). Preferiblemente, se puede realizar hidrólisis con un álcali (p.e.: hidróxido de litio).

Una temperatura de reacción es 0 hasta 150°C, preferiblemente 10 a 50°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplificna metanol, agua y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente unos pocos minutos a 3 horas.

(Catorceavo paso)

El presente paso es una reacción para desproteger una parte OP^1 de un compuesto (XIV) para sinterizar un compuesto (I-C). La reacción puede ser tratada preferiblemente con un ácido de Lewis (p.e.: tribromuro

de boro).

Una temperatura de reacción es 0 hasta 150°C, preferiblemente bajo enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican diclorometano y similares.

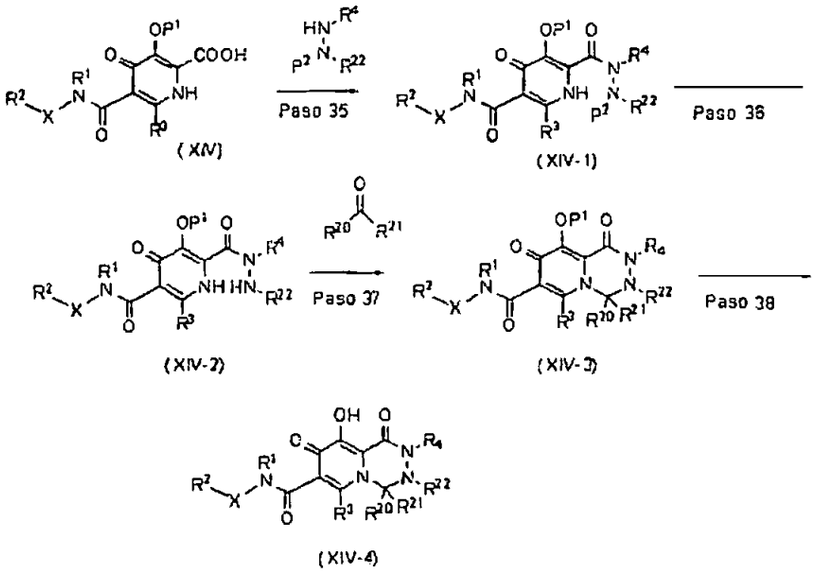
Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente unos pocos minutos a 5 horas.

[0014]

El derivado de carbamoilpiridona monocíclico obtenido anteriormente es derivado en un compuesto bicíclico mediante el siguiente método.

(Proceso 6)

[Formula Química 47]



(en donde cada símbolo es como se definió anteriormente)

(Paso Treinta y cinco)

Un compuesto (XIV) reacciona con un reactivo de hidrazina protegido de acuerdo con una reacción de amidación general para obtener un compuesto (XIV-1). El reactivo de hidracina protegido puede ser sintetizado, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Pol.J.Chem.2003.77.315-319. Un compuesto (XIV) puede reaccionar como está, o puede reaccionar después de ser convertido al cloruro de ácido o éster activo correspondiente. Preferiblemente, la reacción se realizar en un solvente adecuado en la presencia de un agente de condensación.

Como agente de condensación, se pueden usar diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares. Si es necesario, se pueden agregar un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida y similares, y una base tal como trietilamina, N-metilmorfolina, y piridina.

Una temperatura de reacción es aproximadamente 0 hasta 150°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 70°C.

Como un solvente de reacción, se puede usar ampliamente un solvente aprótico, y se prefieren tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno, cloroformo y similares.

Un tiempo de reacción es unos pocos minutos a unas decenas de horas, preferiblemente 10 minutos a 5 horas.

(Paso Treinta y seis)

Una parte P^2 de un compuesto (XIV-1) es desprotegida para obtener un compuesto (XIV-2).

Una temperatura de reacción es usualmente 0 hasta 150°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 60°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican acetato de etilo, 1,4-dioxano, y THF.

Un tiempo de reacción es susualmente unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente unos pocos minutos a 5 horas.

(Paso terinta y siete)

Un compuesto (XIV-2) reacciona con un compuesto de carbonilo de acuerdo con una reaccion formadora de amina general para obtener un compuesto (XIV-3).

Una temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 hasta 100°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 60°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican cloruro de metileno, THF, y tolueno.

Un tiempo de reacción es usualmente unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente unos pocos minutos hasta 5 horas.

La presente reacción se realiza preferiblemente en la presencia de un catalizador ácido (p.e., ácido acético, ácido p-toluensulfónico).

(Paso treinta y ocho)

Una parte P^1 de un compuesto (XIV-3) es desprotegido para obtener un compuesto (XIV-4).

Una temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 hasta 180°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 60°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican THF, 1,4-dioxano, y cloruro de metileno.

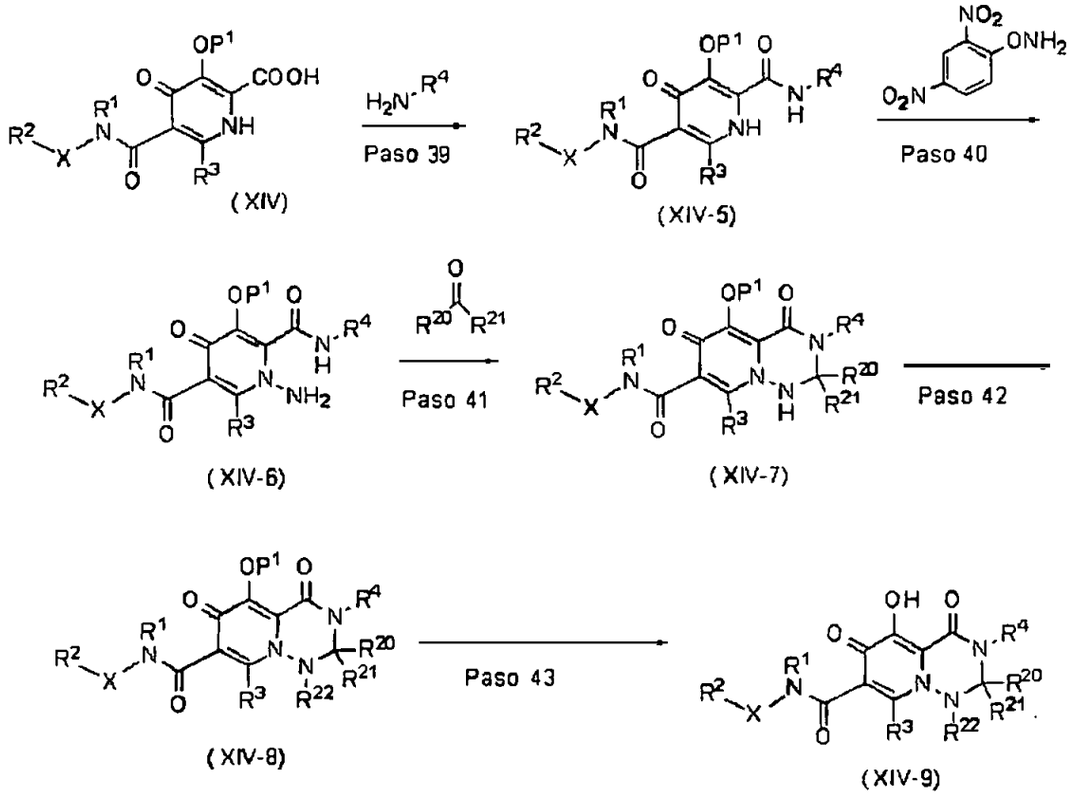
Un tiempo de reacción es usualmente unos pocos minutos a unas pocas horas, preferiblemente unos pocos minutos a 5 horas.

En la reacción anterior, usando un compuesto enel cual R^4 y R^{22} tomados juntos forman un anillo, como un reactivo de hidrazina desprotegido, se puede sintetizar un compuesto tricíclico tal como el compuesto (I-10) (formación del anillo G).

[0015]

(Proceso 7)

[Formula Química 48]



(en donde cada símbolo es como se definió anteriormente)

(Paso treinta y nueve)

Un compuesto (XIV) reacciona con un reactivo de amina de acuerdo con el paso treinta y cinco para obtener un compuesto (XIV-5).

(Paso Cuarenta)

Un compuesto (XIV-5) reaciona don un reactivo de N-aminación para obtener un compuesto (XIV-6). La preparación de un reactivo de

N-aminación se realiza, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en J.Med.Chem.1984,27.1103-1108.

(Paso Cuarenta y uno)

Un compuesto (XIV-6) reacciona con un compuesto carbonilo de acuerdo con el paso treinta y siete para obtener un compuesto (XIV-7).

(Paso Cuarenta y dos)

Una parte NH de un compuesto (XIV-6) se modifica variadamente para obtener un compuesto (XIV-8). Como el método de modificación se ejemplifican la N-alquilación general, la alquilación usando un compuesto halogenado, afinación reductora usando un compuesto carbonilo, acilación y sulfonilación.

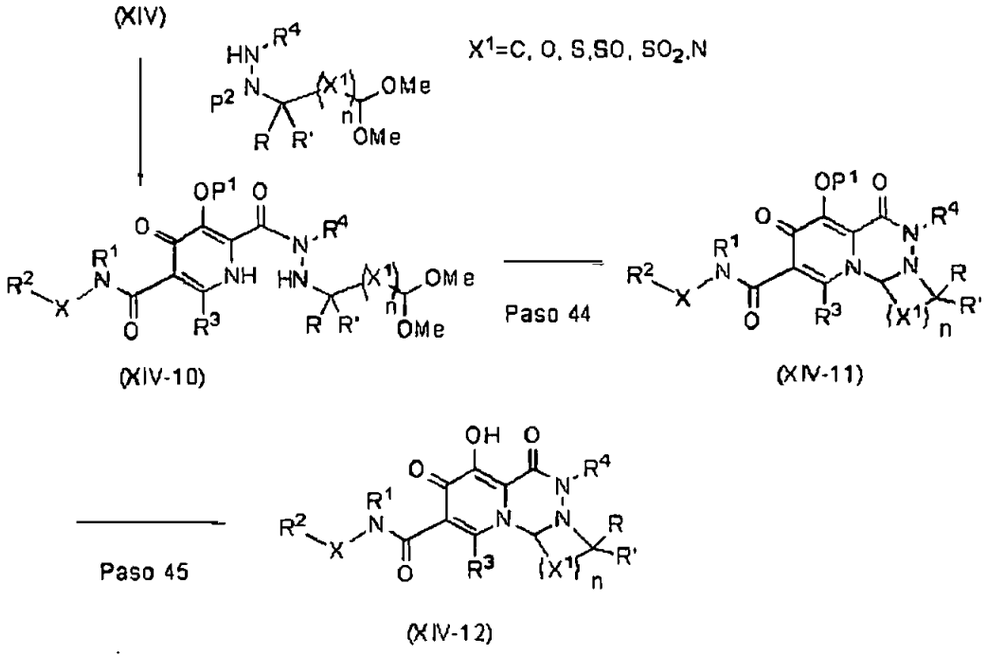
(Paso Cuarenta y tres)

Una parte P^1 de un compuesto (XIV-8) es desprotegida de acuerdo con el paso treinta y ocho para obtener un compuesto (XIV-9).

[0016]

(Proceso 8)

[Formula Química 49]



(en donde cada símbolo está definido anteriormente; n es un entero de 1 a 4; R y R' son un sustituyente arbitrario; los X^1s respectivos son iguales o diferentes, y un X^1 (=C, N) puede estar sustituido; n es preferiblemente un entero de 1 a 4).

(Paso Cuarenta y cuatro)

Un compuesto (XIV-10) es sometido a una reacción de desprotección de acetal general para obtener un compuesto (XIV-11). La presente reacción se realiza preferiblemente bajo condiciones ácidas.

Una temperatura de reacción es susualmente aproximadamente 0 hasta 120°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 60°C.

Como un solvente de reacción, se ejemplifican THF, 1,4-dioxano, agua, y metanol.

Un tiempo de reacción es usualmente unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferiblemente unos pocos minutos a 5 horas.

Un compuesto (XIV-10) se obtiene mediante la reacción de un compuesto (VIV) con un reactivo de hidrazina que tiene un sustituyente del tipo aldehído protegido de acuerdo con el paso treinta y cinco.

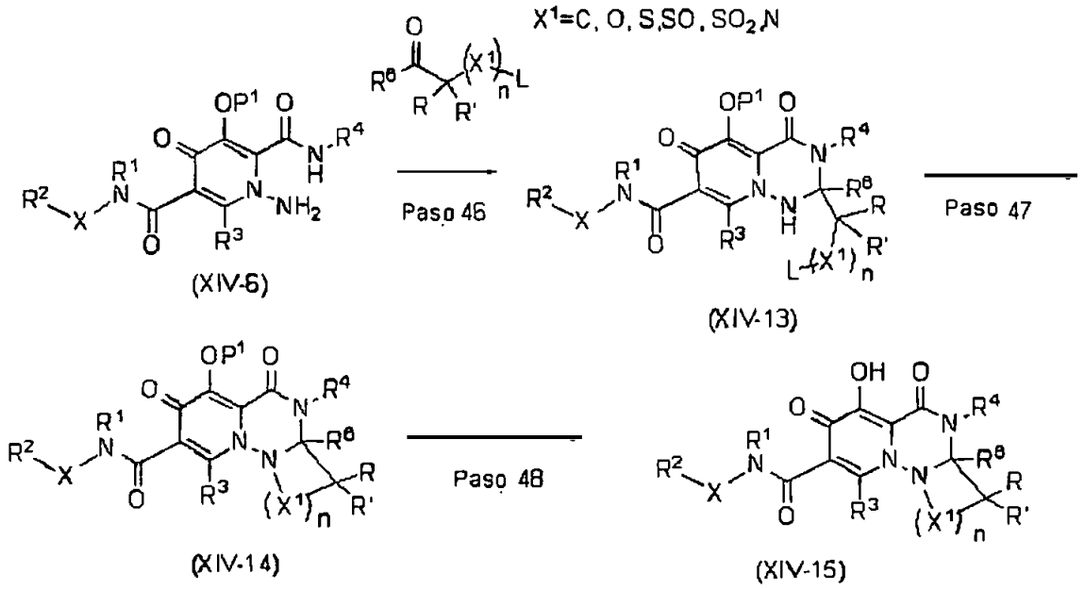
(Paso Cuarenta y cinco)

Una parte P^1 de un compuesto (XIV-11) es desprotegida de acuerdo con el paso treinta y ocho para obtener un compuesto (XIV-12) (formación del anillo C).

[0017]

(Proceso 9)

[Formula Química 50]



(en donde cada símbolo es como se definió anteriormente; L es un grupo

saliente; R y R' son un sustituyente arbitrario)

(Paso Cuarenta y Seis)

Un compuesto (XIV-6) reacciona con un compuesto carbonilo de acuerdo con una reacción de formación de amina general para obtener un compuesto (XIV-13).

(Pasp Cuarenta y Siete)

Un compuesto (XIV-13) es ciclizado en una molécula para obtener un compuesto (XIV-14). Una reracción se realiza de acuerdo a una reacción de alquilación general u otra condición similar.

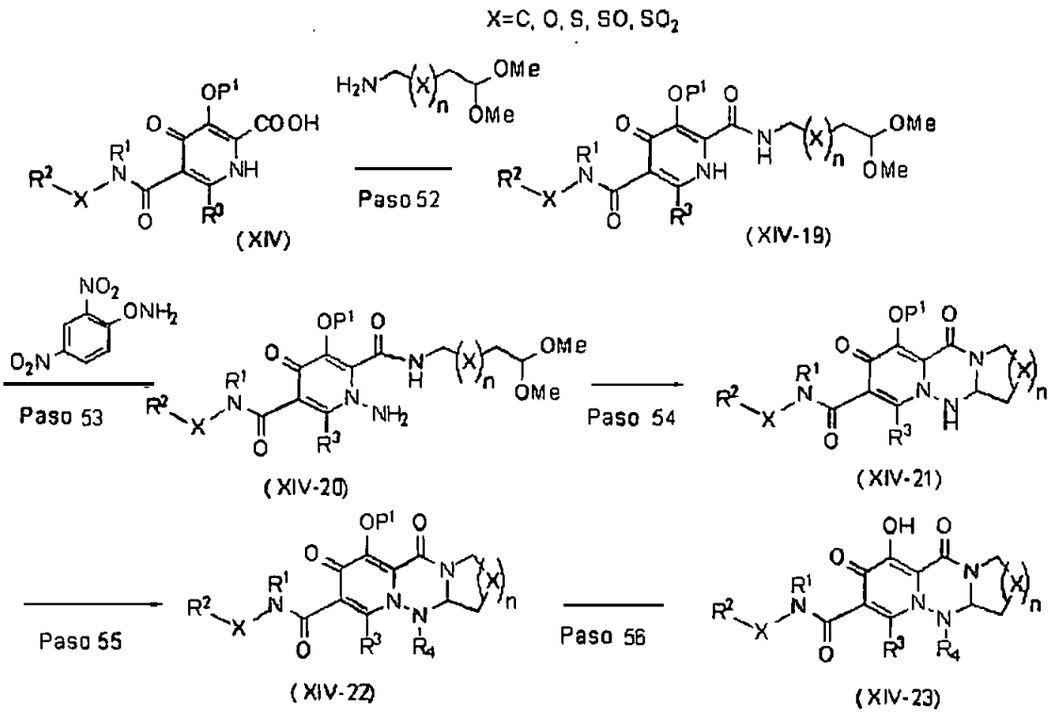
(Paso Cuarenta y ocho)

Una parte P^1 de un compuesto (XIV-14) es desprotegida de acuerdo con el paso treinta y ocho para obtener un compuesto (XIV-15) (formación del anillo C).

[0018]

(Proceso 11)

[Formula Química 51]



(en donde cada símbolo es como se definió anteriormente)

(Paso cincuenta y dos)

Un compuesto (XIV) reacciona con un reactivo de amina de acuerdo con el paso treinta y cinco para obtener un compuesto (XIV-19).

(Paso Cincuenta y tres)

Un compuesto (XIV-19) reacciona con un reactivo de N-aminación para obtener un compuesto (XIV-20). La preparación de un reactivo de N-aminación y una reacción de N-aminación se realizan, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en J.Med.Chem.1984,27,1103-1108.

(Paso Cincuenta y cuatro)

Un compuesto (XIV-20) es sometido a una reacción de

desprotección de acetal general de acuerdo con el paso cuarenta y cuatro para obtener un compuesto (XIV-21).

(Paso Cincuenta y cinco)

Una parte NH de un compuesto (XIV-21) es modificada variadamente para obtener un compuesto (XIV-22). Como el método de modificación, se ejemplifican la N-alquilación general, alquilación usando un compuesto halogenado, aminación reductora usando un compuesto carbonilo, acilación, y sulfonación.

(Paso Cincuenta y seis)

Una parte P^1 de un compuesto (XIV-22) es desprotegida de acuerdo con el paso treinta y ocho para obtener un compuesto (XIV-23).

Adicionalmente, el presente compuesto obtenido anteriormente puede ser adicionalmente modificado químicamente para sintetizar otro compuesto. En adición, cuando hay un grupo functional reactivo (p.e.: OH, COOH, NH_2) o una parte de cadena lateral, etc. en la reacción anterior, el grupo puede ser protegido antes de la reacción, y puede ser protegido después de la reacción, si se desea.

El presente compuesto es útil, por ejemplo, como un fármaco tal como un fármaco anti-viral. El presente compuesto tiene la actividad inhibidora destacada sobre la integrasa de un virus. Por lo tanto, se puede esperar que el presente compuesto tenga el efecto preventive o terapéutico para varias enfermedades derivadas de un virus que produce al menos integrasa, y se cultiva en la infección en una célula animal, y es

útil como un agente inhibidor de integrasa para retrovirus (p.e., VIH-1, VIH-2, HTLV-1, VIS, VIF etc.), y es útile como un fármaco anti-VIH, etc.

En adición, el presente compuesto se puede usar en una terapia de combinación combinando un fármaco anti-VIH que tiene el mecanismo de acción diferente, tal como un inhibidor de transcriptasa reversa y/o un agente inhibidor de proteasa. Particularmente, actualmente, no se comercializa un inhibidor de integrasa, y es útil para uso en una terapia de combinación combinando el presente compuesto con un inhibidor de transcriptasa reversa y/o un inhibidor de proteasa.

Adicionalmente, el uso anterior incluye no solamente el uso como una mezcla médica para anti-VIH, sino también el uso como un agente de uso conjunto para aumentar la actividad anti-VIH de otro fármaco anti-VIH tal como terapia de cóctel.

En adición, el presente compuesto se puede usar con el fin de evitar que infección con un vector de retrovirus se progague a un tejido diferente de un tejido objetivo, al uso de un vector de retrovirus basado en VIH o MLV en el campo de terapia del gen. Particularmente, cuando una célula es infectada con un vector in vitro, y la célula es regresada en un cuerpo, si el presente compuesto es administrado anticipadamente, se puede evitar la infección innecesaria en un cuerpo.

El presente compuesto puede ser administrado oralmente o parenteralmente. En el caso de administración oral, el presente compuesto también se puede usar como una preparación convencional,

por ejemplo, como cualquier forma de dosificación de un agente sólido tales como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas y similares; un agente acuoso; una suspensión oleosa; o un agente líquido tal como jarabe o elíxir. En el caso de administración parenteral, el presente compuesto se puede usar como una suspensión acuosa u oleosa inyectable, o una gota nasal. A la preparación de esta, se pueden usar arbitrariamente excipientes, aglutinantes, lubricantes, solventes acuosos, solventes oleosos, emulsificantes, agentes de suspensión, preservantes, estabilizantes y similares convencionales. Como un fármaco anti-VIH, se prefiere particularmente, un agente oral. Una preparación de la presente invención se prepara combinando (p.e., mezclando) una cantidad terapéuticamente efectiva del presente compuesto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Una dosis de la presente invención es diferente dependiendo de un método de administración, una edad, un peso y condición de un paciente, y una clase de enfermedad y, usualmente, en el caso de administración oral, se pueden administrar aproximadamente 0.05 mg hasta 3000 mg, preferiblemente aproximadamente 0.1 mg a 1000 mg por adulto al día, si es necesario, dividiendo la dosis. En adición, en el caso de administración parenteral, se administran aproximadamente 0.01 mg a 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 0.05 mg a 500 mg por adulto al dia.

Los ejemplos se muestran a continuación.

[0019]

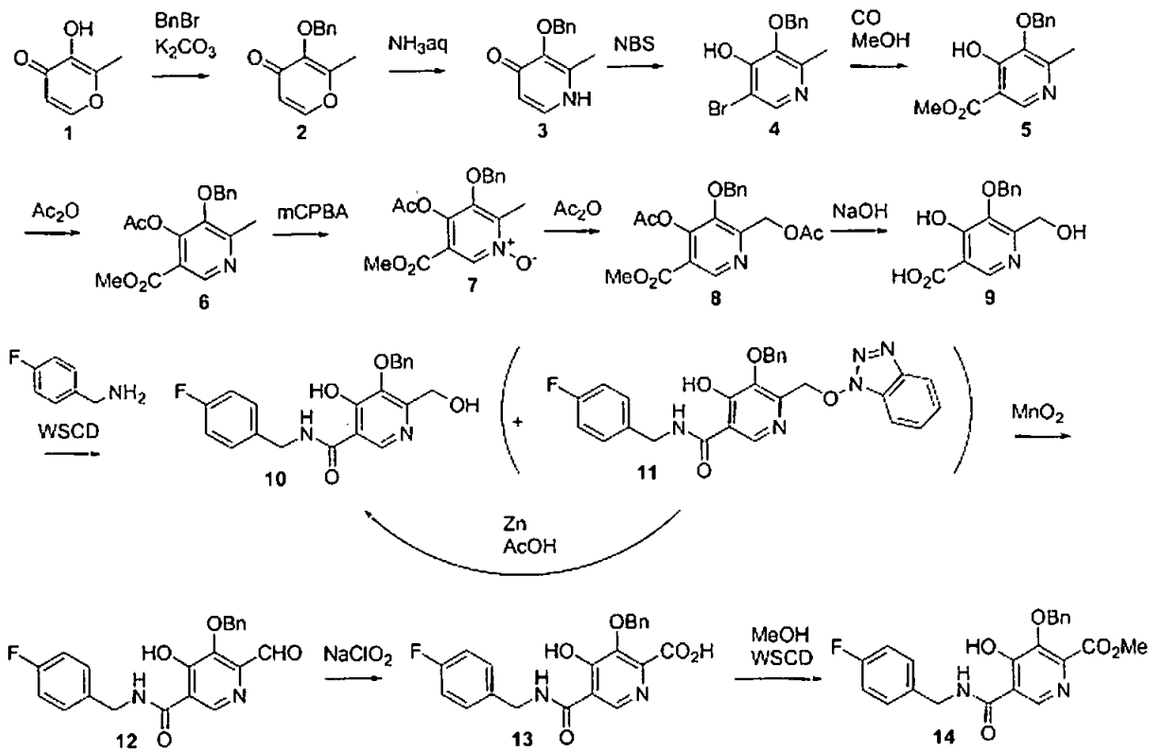
Ejemplo A-1)

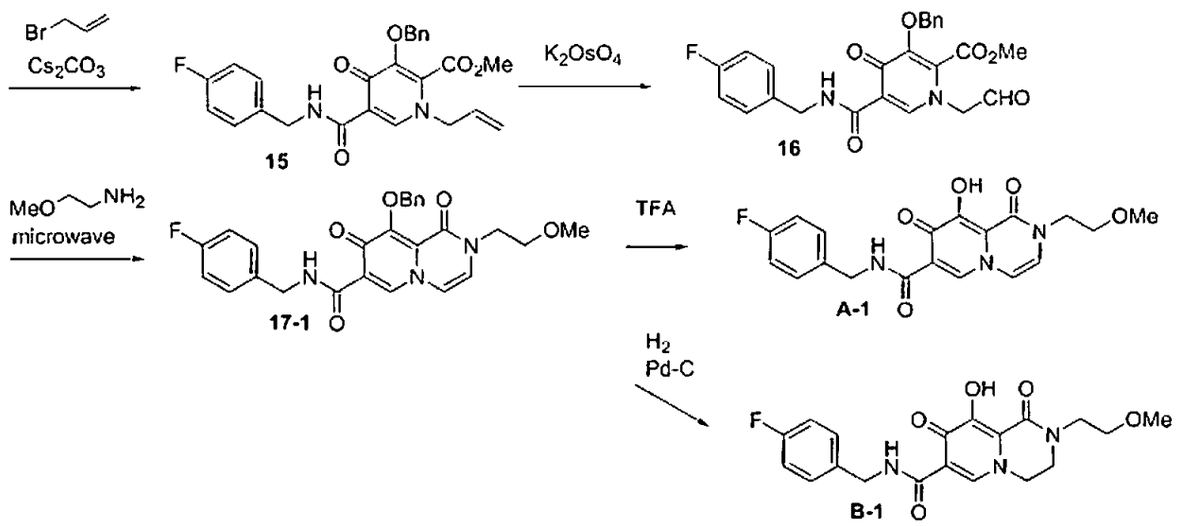
4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

Ejemplo B-1)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

[Formula Química 52]





1) Se disolvió Maltol 1 (189 g, 1.5 mol) en dimetilformamida (1890 ml), y se agregó cloruro de bencilo (184 ml, 1.5 mol). Despuñes la solución se agitó a 80°C por 15 minutos, se agregó carbonato de potasio (228 g, 1.65 mol), y la mezcla se agitó por 1 hora. Después la solución de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, se filtró una sal inorgánica, y el filtrado fue destilado bajo presión reducida. A la sal inorgánica precipitada de nuevo se le agregó tetrahidrofurano (1000 ml), esta fue filtrada, y el filtrado fue destilado bajo presión reducida para obtener el producto crudo (329 g, >100%) de 3-benciloxi-2-metil-piran-4-ona 2 como un aceite marrón.

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.09 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.36 (1H, d, J= 5.6 Hz), 7.29-7.41 (5H, m), 7.60 (1H, d, J= 5.6 Hz).

2) El compuesto 2 (162.2 g, 750 mmol) se disolvió en etanol (487 ml), y se agregaron amoníaco acuoso (28%, 974 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 6N (150 ml, 900 mmol). Despés, la solución de reaction se agitó a 90 °C por 1 hora, esta fue enfriada bajo enfriamieto con hielo, y se agregó cloruro de amonio (58 g, 1080 mmol). A la

solución de reacción se le agregó cloroformo, esto se extrajo, y la capa orgánica fue lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, se agregaron al residuo isopropil alcohol y dietil éter, y los cristales precipitados fueron filtrados para obtener 3-benciloxi-2-metil-1H-piridin-4-ona 3 (69.1 g, 43%) como un cristal amarillo pálido.

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.05 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.14 (1H, d, J= 7.0 Hz), 7.31-7.42 (5H, m), 7.46 (1H, d, J= 7.2 Hz), 11.29 (1H, brs).

3) El compuesto 3 anterior (129 g, 599 mmol) fue suspendido en acetonitrilo (1300 ml), y se agregó imida del ácido N-bromosuccínico (117 g, 659 mmol), seguida por agitación a temperatura ambiente por 90 minutos. Los cristales precipitados fueron filtrados, y lavados con acetonitrilo y dietil éter para obtener 3-benciloxi-5-bromo-2-metil-piridin-4-ol 4 (154 g, 88%) como un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.06 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.32-7.42 (5H, m), 8.03 (1H, d, J= 5.5 Hz), 11.82 (1H, brs).

4) A una solución del compuesto 4 (88 g, 300 mmol), acetato de paladio (13.4 g, 60 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (30.8 g, 516 mmol) en dimetilformamida (660 ml) se le agregó metanol (264 ml) y trietilamina (210 ml, 1.5 mol) a temperatura ambiente. El interior de un recipiente de reaction fue reemplazado con monóxido de carbono, y el material se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y se agitó a 80 grados por 18 horas. Un recipiente al cual se le había agregado acetato de etilo (1500 ml), una solución de cloruro de amonio saturada acuosa

(1500 ml) y agua (1500 ml), se agitó bajo enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se agregó a esto. Los precipitados fueron filtrados, y lavados con agua (300 ml), acetato de etilo (300 ml) y dietil éter (300 ml) para obtener metil éster del ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-6-metil-nicotínico 5 (44.9 g, 55%) como un cristal incoloro.
RMN (DMSO-d_6) δ: 2.06 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.33-7.42 (5H, m), 8.07 (1H, s).

5) Después, una solución del compuesto 5 (19.1 g, 70 mmol) en anhídrido acético (134 ml) se agito a 130 °C por 40 minutos, el solvente fue destilado bajo presión reducida para obtener metil éster del ácido 4-acetoxi-5-benciloxi-6-metil-nicotínico 6 (19.9 g, 90%) como un cristal color carne.
RMN ($CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.36-7.41 (5H, m), 8.85 (1H, s).

6) A una solución del compuesto 6 (46.2 g, 147 mmol) en cloroformo (370 ml) se le agregó ácido metacloroperbenzóico (65%) (42.8 g, 161 mmol) en porciones bajo enfriamiento con hielo, y este se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos. A la solución de reacción se le agregó un 10% de solución de carbonato de potasio acuoso, y esto se agregó por 10 minutos, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución al 10% de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de amonio saturado acuoso, y una solución de cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo se lavó con diisopropil éter para obtener metil éster del ácido

4-acetoxi-5-benciloxi-6-metil-1-oxi-nicotínico 7 (42.6 g, 87%) como un cristal incoloro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.37-7.39 (5H, m), 8.70 (1H, s).

7) A anhídrico acético (500 ml) que se había calentado para agitarse a 130 °C se le agregó el compuesto 7 (42.6 g, 129 mmol) durante 2 minutos, y esto se agitó por 20 minutos. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener metil éster del ácido 4-acetoxi-6-acetoximetil-5-benciloxi-nicotínico 8 (49.6 g, >100%) como un aceite negro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.10 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.35-7.41 (5H, m), 8.94 (1H, s).

8) A una solución del compuesto 8 (46.8 g, 125 mmol) en metanol (140 ml) se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2N acuosa (376 ml) bajo enfriamiento con hielo, y esto se agitó a 50 °C por 40 minutos. A la solución de reacción se le agregó dietil éter y ácido clorhídrico 2N bajo enfriamiento con hielo, y los cristales precipitados fueron filtrados. Los cristales resultantes fueron lavados con agua y dietil éter para obtener ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-6-hidroximetil-nicotínico 9 (23.3 g, 68%) como un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d_6) δ: 4.49 (2H, s), 5.19 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 7.14-7.20 (2H, m), 7.33-7.43 (7H, m), 8.30 (1H, s), 10.73 (1H, t, J= 5.8 Hz), 11.96 (1H, brs).

9) A una solución del compuesto 9 (131 g, 475 mmol), clorhidrato de

1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (219 g, 1140 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (128 g, 950 mmol) en dimetilformamida (1300 ml) se le agregó 4-fluorobencilamina (109 ml, 950 mmol), y esto se agitó a 80°C por 1.5 horas. Después, la solución de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto fue lavado con una solución al 5% de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de amonio saturado acuoso, y una solución de cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida para obtener una mezcla (175 g) de 10 y 11. La mezcla resultante se disolvió en ácido acético (1050 ml) y se agregó agua (1050 ml), y zinc (31.1 g, 475 mmol), seguido por calentamiento hasta reflujo por 1 hora. Después, la solución de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, se agregó una solución al 10% de carbonato de potasio acuosa, seguida por extracción con acetato de etilo. El extracto fue lavado con solución de cloruro de amonio saturado acuoso, y una solución de cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después, el solvente fue destilado bajo presión reducida, esto se lavó con dietil éter para obtener amida del ácido 5-benciloxi-N-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-6-hidroximetil-nicotínico 10 (107 g, 59%) como un cristal incoloro. RMN (DMSO-d_6) δ: 4.45 (2H, d, J= 4.3 Hz), 4.52 (2H, d, J= 5.8 Hz), 5.09 (2H, s), 6.01 (1H, brs), 7.36-7.43 (5H, m), 8.31 (1H, s), 12.63 (1H, brs).

10) Luego se agregó dioxide de manganeso (49 g) a una suspensión del compuesto 10 (9.8 g, 25.6 mmol) en cloroformo (490 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego, la solución de reacción se agitó a 60 °C por 20 minutos, se realizó filtración con Celite, y esto sse

lavó con cloroformo calentado a 50 °C. El filtrado fue destilado bajo presión reducida para obtener la amida del ácido 5-benciloxi-N-(4-fluoro-bencil)-6-formil-4-hidroxi-nicotínico 12 (8.2 g, 84%) como un cristal amarillo pálido.
RMN (DMSO-d_6) δ: 4.53 (2H, d, J= 5.8 Hz), 5.38 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.35-7.46 (7H, m), 8.33 (1H, s), 9.90 (1H, s), 10.35 (1H, t, J= 5.8 Hz), 12.49 (1H, brs).

11) A una solución acuosa (105 ml) de clorito de sodio (7.13 g, 78.8 mmol), y ácido sulfámico (7.65 g, 78.8 mmol) se le agregó una solución del compuesto 12 (15.0 g, 39.4 mmol) en tetrahidrofurano (630 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego de agregar agua (2500 ml) a la solución de reacción, los cristales precipitados fueron filtrados. El lavado con dietil éter produjo ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-piridin-2-carboxílico 13 (14.0 g, 90%) como un cristal incoloro.
RMN (DMSO-d_6) δ: 4.52 (2H, d, J= 5.8 Hz), 5.13 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.31-7.40 (5H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 8.31 (1H, d, J= 4.5 Hz), 10.44 (1H, t, J= 5.9 Hz), 12.47 (1H, brs).

12) Una solución del compuesto 13 (198 mg, 0.500 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0.600 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (81 mg, 0.600 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agito a temperatura ambiente por 1.5 horas. Luego, se agregaron metanol (3 ml) y trietilamina (153 ul, 1.10 mmol), y la mezcla se calentó hasta reflujo por 1.5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado

acuoso, una solución de ácido cítrico al 10% acuoso, y una solución de cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo fue lavado con dietil éter para obtener metil éster del ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-piridin-2-carboxílico 14 (141 mg, 69%) como un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.85 (3H, s), 4.52 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.15 (2H, s), 7.13-7.21 (2H, m), 7.31-7.47 (7H, m), 8.33 (1H, s), 10.41 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.59 (1H, brs).

13) Después se agregó 3-bromopropeno (2.15 ml, 24.8 mmol) a una solución del compuesto 14 (6.79 g, 16.5 mmol), y carbonato de cesio (8.09 g, 24.8 mmol) en dimetilformamida (54 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4.5 horas. A la solución de reacción se le agregó una solución de cloruro de amonio acuoso, y esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo se lavó con dietil éter para obtener metil éster del ácido 1-alil-3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 15 (6.15 g, 83%) como un cristal incoloro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.76 (3H, s), 4.54 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.60 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.20-5.37 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.80-5.93 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.31-7.35 (7H, m), 8.45 (1H, s), 10.41 (1H, m).

14) A una solución del compuesto 15 (7.6 g, 16.9 mmol) en 1,4-dioxano (228 ml) wasse le agregó una solución acuosa (38 ml) de

hdihidrato de osmiato de potasio (372 mg, 1.01 mmol), y se agregó además metaperyodato de sodio (14.5 g, 67.6 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente por 2 horas. La solución de reacción se agregó a un recipiente al cual se le había agregado acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml), con agitación. La capa orgánica fue lavada con agua, una solución al 5% de hidrógeno sulfito de sodio acuoso y una solución de cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo se lavó con dietil éter para obtener metil éster del ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-oxo-1-(2-oxo-etil)-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 16 (5.39 g, 71%) como un cristal incoloro.
RMN ($CDCl_3$) δ: 3.74 (3H, s), 4.60 (2H, d, J= 5.9 Hz), 4.87 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.40 (7H, m), 8.39 (1H, s), 9.58 (1H, s), 10.38 (1H, s).

15) A una solución del compuesto 16 (400 mg, 0.884 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) se le agregó 2-metoxietilamina (77 ul, 0.884 mmol) y ácido acético (18 ul), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Posteriormente, la reacción se realizó a 140 °C por 30 minutos en un aparato de reacción de microondas. El solvente fue destilado bajo presión reducida, el residuo fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice, y las fracciones eluidas con tolueno-acetona fueron concentradas bajo presión reducida para obtener 4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a] pirazin-7-carboxílico 17-1 (226 mg, 54%) como un sólido amarillo.
RMN ($CDCl_3$) δ: 3.35 (3H, s), 3.65 (2H, t, J= 5.1 Hz), 3.97 (2H, t, J= 4.5 Hz), 4.63 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.28 (2H, s), 6.56 (2H, m), 7.01 (2H, t, J= 8.7

Hz), 7.38-7.30 (5H, m), 7.65 (2H, d, J= 6.6 Hz), 10.63 (1H, s).

De acuerdo con el método similar, se sintetizaron los siguientes compuestos.

Compuesto 17-2)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(2-dimetilamino-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.68 (6H, s), 3.33 (2H, t, J= 6.6 Hz), 4.28 (2H, t, J= 6.6 Hz), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.25 (2H, s), 6.85-6.92 (2H, m), 7.03 (2H, t, J= 8.7 Hz), 7.31-7.40 (5H, m), 7.62 (2H, d, J= 6.3 Hz), 8.65 (1H, s), 10.63 (1H, t, J= 6.0 Hz).

Compuesto 17-3)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.59 (4H, s), 2.74 (2H, s), 3.73 (4H, s), 3.95 (2H, s), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.28 (1H, s), 6.53 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.63 (1H, d, J= 6.0 Hz), 7.01 (2H, t, J= 8.7 Hz), 7.26-7.38 (5H, m), 7.64 (2H, d, J= 6.9 Hz), 8.61 (1H, s), 10.61 (1H, t, J= 5.4 Hz).

Compuesto 17-4)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-piperidin-1-il-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.55-1.76 (6H, m), 2.71-2.87 (6H, m), 4.13 (2H, brs), 4.62 (2H, d, J= 6 Hz), 5.28 (2H, s), 6.62 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.77 (1H, m), 6.97-7.04 (2H, m), 7.30-7.39 (5H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 8.59 (1H, s),

10.56-10.61 (1H, m).

Compuesto 17-5)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(2-metilo-butil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 0.92-0.99 (6H, m), 1.17-1.26 (1H, m), 1.44-1.50 (1H, m), 1.88-1.92 (1H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 4.62 (2H, d, J= 6 Hz), 5.29 (2H, s), 6.36 (1H, d, J= 6 Hz), 6.59 (1H, d, J= 6 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.29-7.37 (5H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 8.57 (1H, s), 10.62 (1H, m).

Compuesto 17-6)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(2-isopropoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.12 (6H, d, J= 6 Hz), 3.51-3.59 (1H, m), 3.68 (2H, t, J= 4.8 Hz), 3.96 (2H, t, J= 4.8 Hz), 4.62 (2H, d, J= 6 Hz), 5.28 (2H, s), 6.58-6.64 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.39 (5H, m), 7.64-7.66 (2H, m), 8.59 (1H, brs), 10.63 (1H, brs).

Compuesto 17-7)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-isopropil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (6H, d, J= 6.9 Hz), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.08-5.17 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.39 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.73 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.39 (5H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 8.66 (1H, s), 10.67 (1H, t, J= 5.5 Hz).

Compuesto 17-8)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-ciclohexil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.15-1.92 (10H, m), 4.62 (2H, d, J= 6.1 Hz), 4.70-4.78 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.43 (1H, d, J= 6.4 Hz), 6.69 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.01-7.16 (2H, m), 7.18-7.37 (5H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.67 (1H, t, J= 5.5 Hz).

Compuesto 17-9)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(4-fluoro-bencilo)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.61 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.92 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.28 (1H, d, J= 6.1 Hz), 6.62 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.97-7.09 (4H, m), 7.25-7.38 (7H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 8.60 (1H, s), 10.59 (1H, t, J= 6.0 Hz).

Compuesto 17-10)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-[2-(propil-m-toluil-amino)-etil]-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.09 (3H, t, J= 6.6 Hz), 2.29 (3H, s), 3.28-3.32 (2H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.94-3.98 (2H, m), 4.62 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.31 (2H, s), 6.21 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.54 (3H, brs), 6.89-7.04 (2H, m), 7.08-7.39 (6H, m), 7.66 (2H, d, J= 6.3 Hz), 8.54 (1H, s), 10.57-10.62 (1H, m).

Compuesto 17-11)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-[3-(2-oxo-pirrolodin-1-il)-propil]-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.96 (2H, t, J= 6.6 Hz), 2.07 (2H, t, J= 7.5 Hz), 2.42 (2H, t, J= 7.8 Hz), 3.36 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.43 (2H, t, J= 6.9 Hz), 3.76 (2H, t, J= 6.6 Hz), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.28 (2H, s), 6.62 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.78 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.38 (5H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 8.59 (1H, s), 10.59-10.63 (1H, m).

Compuesto 17-12)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2- (2-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48-1.62 (1H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 3.47 (1H, dd, J= 14.1, 8.1 Hz), 3.73-3.82 (1H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J= 13.8, 2.4 Hz), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.28 (2H, s), 6.58 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.67 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.28-7.39 (5H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 8.58 (1H, m), 10.60-10.68 (1H, m).

Compuesto 17-13)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-piridin-4-ilmetil-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.63 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.00 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.37 (1H, d, J= 6.1 Hz), 6.68 (1H, d, J= 6.1 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.28-7.38 (7H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.62-8.66 (2H, m), 10.50 (1H, t, J= 6.0 Hz).

Compuesto 17-14)

Etil éster del ácido 4-[9-benciloxi-7-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-2-il]-piperidin-1-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.62-1.69 (2H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 4.16 (2H, q, J= 7.0 Hz), 4.35 (2H, brs), 4.62 (2H, d, J= 5.9 Hz), 5.27 (2H, s), 6.37 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.69 (1H, d, J= 5.6 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.40 (5H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 8.62 (1H, brs), 10.59 (1H, brs).

Compuesto 17-15)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-metil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.40 (3H, s), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.27 (2H, s), 6.37 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.64 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.28-7.40 (5H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.60 (1H, brs), 10.61 (1H, brs).

Compuesto 17-16)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(2-acetilamino-etil)-9-benciloxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 3.33 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.55 (2H, d, J= 5.1 Hz), 5.05 (2H, s), 6.89 (1H, d, J= 6.0 Hz), 7.17 (2H, t, J= 8.4 Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.61 (2H, d, J= 5.1 Hz), 7.96 (1H, s), 8.93 (1H, s), 10.61 (1H, s).

Compuesto 17-17)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(3-isopropoxi-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.15 (6H, d, J= 6.1 Hz), 1.93-2.02 (2H, m), 3.45 (2H, t, J= 5.7 Hz), 3.55 (1H, sep, J= 6.1 Hz), 3.90 (2H, d, J= 6.8 Hz), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.28 (2H, s), 6.49 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.59 (1H, d, J= 6.3 Hz),

6.97-7.05 (2H, m), 7.27-7.38 (5H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 8.58 (1H, s), 10.58-10.65 (1H, m).

Compuesto 17-18)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(4-dimetilamino-bencil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.98 (6H, s), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.88 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.35 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.77 (2H, brs), 6.87-7.05 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.29-7.41 (2H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 8.54 (1H, s), 10.62 (1H, t, J= 5.6 Hz).

Compuesto 17-19)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(4-sulfamoil-1-bencil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.62 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.51 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.87 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.90-7.93 (2H, m), 8.63 (1H, s).

Compuesto 17-20)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.87-1.97 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.42 (2H, d, J= 6.8 Hz), 2.54 (8H, brs), 3.85 (2H, d, J= 6.9 Hz), 4.62 (2H, d, J= 5.9 Hz), 5.28 (2H, s), 6.52 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.60 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.28-7.38 (5H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 8.59 (1H, s), 10.61 (1H, t, J= 5.9 Hz).

Compuesto 17-21)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(3-metoxi-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.99 (2H, quin, J= 5.7 Hz), 3.34 (3H, s), 3.60 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.95 (2H, t, J= 6.3 Hz), 4.62 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.28 (2H, s), 6.45 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.61 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.01 (2H, t, J= 6.6 Hz), 7.28-7.38 (5H, m), 7.64 (2H, d, J= 6.6 Hz), 8.59 (1H, s), 10.62 (1H, s).

Compuesto 17-22)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-propoxi-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 0.89 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.55 (2H, m), 3.38 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J= 4.8 Hz), 3.98 (2H, t, J= 4.5 Hz), 4.62 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.28 (2H, s), 6.57 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.60 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.01 (2H, t, J= 8.7 Hz), 7.30-7.38 (5H, m), 7.65 (2H, d, J= 6.9 Hz), 8.59 (1H, s), 10.63 (1H, s).

Compuesto 17-23)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-fenoxi-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.17-4.20 (2H, m), 4.25-4.28 (2H, m), 4.62 (2H, d, J= 5.6 Hz), 5.28 (2H, s), 6.60-6.66 (1H, m), 6.86 (2H, d, J= 8.0 Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.28-7.37 (8H, m), 7.64 (2H, d, J= 7.0 Hz), 8.59 (1H, s), 10.60 (1H, brs).

Compuesto 17-24)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-(2-piridin-3-il-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.04 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.00 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.29 (2H, s), 6.10 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.52 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.01 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.30-7.39 (5H, m), 7.53 (1H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 8.46 (1H, m), 8.52 (1H, dd, J= 1.5 Hz, 4.5 Hz), 8.56 (1H, s), 10.57 (1H, brt, J= 6.0 Hz).

Compuesto 17-25)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-dimetilcarbamoilmetil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.01 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.59 (2H, s), 4.63 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.26 (2H, s), 6.42 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.64 (1H, d, J= 6.0 Hz), 7.01 (2H, m), 7.29-7.36 (5H, m), 7.64 (2H, m), 8.60 (1H, s), 10.59 (1H, brt, J= 6.0 Hz).

Compuesto 17-26)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(2-etoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, t, J= 7.0 Hz), 3.49 (2H, q, J= 7.0 Hz), 3.66-3.71 (2H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 4.63 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.28 (2H, s), 6.57 (1H, d, J= 5.9 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.9 Hz), 6.98-7.06 (2H, m), 7.29-7.40 (5H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 8.59 (1H, s), 10.60-10.68 (1H, m).

Compuesto 17-27)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-furan-2-ilmetil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 4.55 (2H, d, J= 5.7 Hz), 4.99 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J= 1.8 Hz, 3.0 Hz), 6.51 (1H, dd, J= 0.9 Hz, 3.0 Hz), 6.99 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.17 (2H, m), 7.31-7.41 (4H, m), 7.46 (1H, d, J= 6.6 Hz), 7.58-7.62 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J= 0.9 Hz, 1.8 Hz), 8.89 (1H, s), 10.57 (1H, brt, J= 5.7 Hz).

Compuesto 17-28)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.00 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.98 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.62 (2H, d, J= 5.4 Hz), 5.30 (2H, s), 6.06 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.46 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.01 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.17-7.40 (9H, m), 7.64 (2H, m), 8.53 (1H, s), 10.58 (1H, brt, J= 5.4 Hz).

Compuesto 17-29)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.75 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.44-2.55 (2H, m), 2.87 (1H, brd, J= 10.8 Hz), 3.15 (1H, brt, J= 8.7 Hz), 3.56 (1H, d, J= 9.9 Hz), 3.69 (1H, d, J= 9.9 Hz), 4.62 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.25 (2H, s), 6.66 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.98 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.00 (2H, m), 7.15-7.38 (10H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 8.58 (1H, s), 10.63 (1H, brt, J= 5.7 Hz).

Compuesto 17-30)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-1,8-dioxo-2-tiofen-2-ilmetilo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.63 (2H, d, J= 5.2 Hz), 5.13 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.43-6.44 (1H, m), 6.58-6.60 (1H, m), 6.98-7.04 (3H, m), 7.13-7.14 (1H, m), 7.28-7.39 (6H, m), 7.65-7.67 (2H, m), 8.56 (1H, s), 10.58 (1H, brs).

Compuesto 17-31)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 0.99 (6H, brs), 1.62 (1H, brs), 2.22 (1H, brs), 2.33 (6H, brs), 3.83 (2H, brs), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.29 (2H, s), 6.56 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.64 (1H, brs), 7.01 (2H, t, J= 8.1 Hz), 7.27-7.36 (5H, m), 7.62 (2H, d, J= 8.1 Hz), 8.57 (1H, s), 10.62 (1H, t, J= 5.7 Hz).

Compuesto 17-32)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-benciloxi-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.92 (2H, tt, J= 6.6 Hz, 6.9 Hz), 2.39 (2H, t, J= 6.6 Hz), 2.43 (4H, brt, J= 4.8 Hz), 3.70 (4H, brt, J= 4.8 Hz), 3.86 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.28 (2H, s), 6.50 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.61 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.01 (2H, m), 7.29-7.38 (5H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 8.60 (1H, s), 10.62 (1H, brt, J= 6.0 Hz).

16) Al compuesto 17-1 (140 mg, 0.293 mmol) se le agregó ácido trifluoroacético (1.4 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C por 5 minutos y, luego, a temperatura ambiente por 1.5 horas. El

solvente fue destilado bajo presión reducida, y esto se diluyó con cloroformo, y se agregó a agua con hielo. Esto fue lavado con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, una solución al 10% de ácido cítrico acuoso y agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo fue recristalizado con cloruro de metileno-etanol para obtener el Ejemplo A-1 (89 mg, 79%) como un cristal amarillo.

punto de fusión: 223-224 °C

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.25 (3H, s), 3.58 (2H, t, J= 5.4 Hz), 3.92 (2H, t, J= 5.1 Hz), 4.53 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.87 (1H, d, 6.3 Hz), 7.14 (2H, t, J= 9.0 Hz), 7.33-7.38 (2H, m), 7.47 (1H, d, J= 6.0 Hz), 8.77 (1H, s), 10.56 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.00 (1H, brs).

17) el compuesto 17-1 (157 mg, 0.329 mmol) se disolvió en dimetilformamida (18 ml) y metanol (1 ml), se agregó polvo de paládio sobre carbón al 10% (31 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 horas bajo la atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción fue filtrada con Celite, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, esto fue filtrado con Celite de nuevo, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado con cloruro de metileno-metanol para obtener el Ejemplo B-1 (66 mg, 52%) como un cristal marrón.

punto de fusión: 197-199 °C

RMN (DMSO-d_6) δ:3.27 (3H, s), 3.55 (2H, t, J= 5.1 Hz), 3.68 (2H, t, J= 5.1 Hz), 3.79 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.51 (2H, d, J= 5.7 Hz), 7.15 (2H, t, J= 8.7 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 8.38 (1H, s), 10.46 (1H, t, J= 5.4 Hz), 12.41 (1H, s).

De acuerdo con la misma manera que para el Ejemplo A-1, se sintetizaron los siguientes compuestos Ejemplo A-2 a A-29, y A-31 a A-32.

Ejemplo A-2)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(2-dimetilamino-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 224-225°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.24 (6H, s), 2.59 (2H, t, J= 6.0 Hz), 3.87 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.55 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.94 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.17 (2H, t, J= 6.9 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.80 (1H, s), 10.59 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.05 (1H, s).

Ejemplo A-3)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 212-215°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.51 (4H, s), 2.38 (3H, s), 3.55 (4H, s), 3.90 (2H, s), 4.55 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.95 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.17 (2H, t, J= 8.7 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 6.3 Hz), 10.58 (1H, t, J= 6.3 Hz), 12.10 (1H, s).

Ejemplo A-4)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-piperidin-1-il-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 217-218°C

Análisis elemental para $C_{23}H_{25}FN_4O_4$

Calc (%): C, 62.72; H, 5.72; F, 4.31; N, 12.72

Encontrado (%): C, 58.98;H, 5.46; F, 6.16; N, 11.66

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.41-1.51 (6H, m), 2.49-2.73 (6H, m), 3.91 (2H, m), 4.54 (2H, d, J= 6 Hz), 6.93 (1H, d, J= 6 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 6 Hz), 8.80 (1H, s), 10.57 (1H, t, J= 5.7 Hz), 12.14 (1H, brs).

Ejemplo A-5)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-metil-butil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 242-243°C

Análisis elemental para $C_{21}H_{22}FN_3O_4$

Calc (%): C, 63.15; H, 5.55; F, 4.76; N, 10.52

Encontrado (%): C, 63.14;H, 5.57; F, 4.63; N, 10.54

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.86-0.94 (6H, m), 1.08-1.20 (1H, m), 1.33-1.55 (1H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.65-3.71 (1H, m), 4.54 (2H, d, J= 6 Hz), 6.92 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.79 (1H, s), 10.60 (1H, t, J= 5.7 Hz), 12.13 (1H, brs).

Ejemplo A-6)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-isopropoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 209-210°C

Análisis elemental para $C_{21}H_{22}FN_3O_5$

Calc (%): C, 60.72; H, 5.34; F, 4.57; N, 10.12

Encontrado (%): C, 60.78;H, 5.29; F, 4.34; N, 10.11

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.06 (6H, d, J= 6.3 Hz), 3.54-3.64 (3H, m), 3.90 (2H, t, J= 5.4 Hz), 6.89 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.77 (1H, s), 10.58 (1H, t, J= 5.7 Hz), 12.04 (1H, brs).

Ejemplo A-7)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-isopropil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 282-283°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.29 (6H, d, J= 6.9 Hz), 4.54 (2H, d, J= 5.9 Hz), 4.83-4.92 (1H, m), 7.04 (1H, d, J= 6.4 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.56 (1H, d, J= 6.4 Hz), 8.80 (1H, s), 10.61 (1H, t, J= 5.8 Hz), 12.26 (1H, brs).

Ejemplo A-8)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-ciclohexil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.15-1.84 (10H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 4.53 (2H, d, J= 5.8 Hz), 7.05 (1H, d, J= 6.4 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.53 (1H, d, J= 6.4 Hz), 8.79 (1H, s), 10.61 (1H, t, J= 5.8 Hz), 12.23 (1H, brs).

Ejemplo A-9)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-[2-(propil-m-toluil-amino)-etil]-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 190-192°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.16 (3H, m), 2.29 (3H, s), 3.29-3.38 (2H, m),

3.63-3.69 (2H, m), 3.94-3.99 (2H, m), 4.62 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.13-6.19 (1H, m), 6.52-6.61 (4H, m), 6.96-7.40 (2H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.04-7.17 (1H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 8.47 (1H, s), 10.56 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).

Ejemplo A-10)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 262-264°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.39-2.46 (2H, m), 3.35-3.46 (4H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 4.62 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.69 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.78 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 8.53 (1H, s), 10.58 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).

Ejemplo A-11)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 248-249°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.66 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 3.52-3.61 (1H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 4.12-4.24 (1H, m), 4.63 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.59 (1H, d, J= 6.5 Hz), 6.66 (1H, d, J= 6.5 Hz), 6.96-7.04 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 8.52 (1H, s), 10.61 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).

Ejemplo A-12)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-piridin-4-ilmetil-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 265-268°C

RMN ($DMSO-d_6$) δ: 4.55 (2H, d, J= 5.4 Hz), 5.02 (2H, s), 7.02 (1H, d, J= 6.5 Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.34-7.42 (4H, m), 7.56 (1H, d, J= 6.51 Hz), 8.54-8.57 (2H, m), 8.83 (1H, s), 10.54-10.56 (1H, m), 11.78 (1H, s).

Ejemplo A-13)

Etil éster del ácido 4-[7- (4-fluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-pirid[1,2-a]pirazin-2-il]-piperidin-1-carboxílico

punto de fusión: 288-289°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.64-1.75 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 4.16 (2H, q, J= 7.0 Hz), 4.30-4.50 (2H, m), 4.62 (2H, d, J= 5.8 Hz), 4.80-4.88 (1H, m), 6.33 (1H, d, J= 6.6 Hz), 6.76 (1H, d, J= 6.6 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 8.56 (1H, s), 10.57 (1H, brs), 11.98 (1H, brs).

Ejemplo A-14)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 276-279°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.43 (3H, s), 4.63 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.33 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.86-7.05 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 8.53 (1H, s), 10.59 (1H, brs), 11.95 (1H, brs).

Ejemplo A-15)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2- (2-acetilamino-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 3.37 (2H, t, J= 5.7 Hz), 3.79 (2H, t, J= 5.7 Hz), 4.54 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.85 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.16 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.95 (1H, brt, J= 5.7 Hz), 8.82 (1H, s), 10.58 (1H, brt, J= 5.7 Hz), 12.07 (1H, s).

Ejemplo A-16)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(3-isopropoxi-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 180-181°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.14 (6H, d, J= 6.1 Hz), 1.94-2.04 (2H, m), 3.48 (2H, t, J= 5.7 Hz), 3.55 (1H, sep, J= 6.1 Hz), 3.92 (2H, t, J= 6.6 Hz), 4.63 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.42 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.67 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.96-7.04 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 8.52 (1H, s), 10.61 (1H, brs), 12.05 (1H, brs).

Ejemplo A-17)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2- (4-dimetilamino-bencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 245-247°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.98 (6H, s), 4.62 (2H, d, J= 5.7 Hz), 4.87 (2H, s), 6.32 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.63 (1H, d, J= 6.2 Hz), 6.79 (2H, brs), 6.96-7.23 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.61 (1H, t, J= 5.7 Hz), 12.08 (1H, brs).

Ejemplo A-18)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(3-metoxi-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 197-199°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.96-2.04 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.45 (2H, t, J= 5.4 Hz), 3.90 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.62 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.11 (2H, s), 6.38 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.70 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 8.55 (1H, s), 10.61 (1H, brs), 12.03 (1H, brs).

Ejemplo A-19)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-propoxi-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 215-217°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.58 (2H, m), 3.41 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.69 (2H, t, J= 4.7 Hz), 3.97 (2H, t, J= 4.6 Hz), 4.63 (2H, d, J= 5.8 Hz), 6.53 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.67 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.54 (1H, s), 10.62 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).

Ejemplo A-20)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-fenoxi-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 237-239°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.18-4.21 (2H, m), 4.26-4.29 (2H, m), 4.62 (2H, d, J= 5.8 Hz), 6.57 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.71 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.86 (2H, d, J= 8.1 Hz), 6.97-7.02 (3H, m), 7.29-7.35 (4H, m), 8.56 (1H, s), 10.58 (1H, t, J= 5.7 Hz), 11.84 (1H, brs).

Ejemplo A-21)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-piridin-3-il-etil)-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 256-257°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.00 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.02 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.54 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.89 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.16 (2H, m), 7.30-7.39 (3H, m), 7.48 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.70 (1H, m), 8.44 (1H ,dd, J= 1.8 Hz, 5.1 Hz), 8.48 (1H, m), 8.78 (1H, s), 10.56 (1H, t, J= 6.0 Hz), 11.98 (1H, s).

Ejemplo A-22)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-dimetilcarbamoilmetil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.87 (3H, s), 3.03 (3H, s), 4.55 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.71 (2H, s), 6.80 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.48 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.82 (1H, s), 10.54 (1H, brt, J= 6.0 Hz), 11.83 (1H, s).

Ejemplo A-23)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2- (2-etoxi-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 212-214°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, t, J= 7.0 Hz), 3.51 (2H, q, J= 7.0 Hz), 3.67-3.72 (2H, m), 3.95-4.01 (2H, m), 4.63 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.54 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J= 6.0 Hz), 6.96-7.02 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 8.52 (1H, s), 10.62 (1H, brs), 11.97 (1H, brs).

Ejemplo A-24)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-furan-2-ilmetil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 234-237°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 4.54 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.98 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J=

2.1 Hz, 3.3 Hz), 6.53 (1H, dd, J= 0.6 Hz, 3.3 Hz), 6.93 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.16 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.47 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 0.6 Hz, 2.1 Hz), 8.74 (1H, s), 10.56 (1H, brt, J= 6.0 Hz), 11.85 (1H, s).

Ejemplo A-25)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-[2- (4-cloro-fenil)-etil]-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 288-291°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.96 (2H, t, J= 7.5 Hz), 2.98 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.54 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.87 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.16 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.34-7.39 (4H, m), 7.47 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.78 (1H, s), 10.57 (1H, brt, J= 6.0 Hz), 12.01 (1H, s).

Ejemplo A-26)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 218-219°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.82 (1H, m), 2.24 (1H, q, J= 8.4 Hz), 2.36 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.63 (2H, s), 4.54 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.19 (1H, m), 7.11 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.16 (2H, m), 7.23-7.39 (7H, m), 7.56 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.78 (1H, s), 10.58 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.14 (1H,s).

Ejemplo A-27)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-tiofen-2-ilmetil-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 233-236°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.61 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 6.37 (1H, d, J= 6.3

Hz), 6.72 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.96-7.04 (3H, m), 7.15 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.32-7.36 (3H, m), 8.56 (1H, s), 10.56 (1H, brs), 11.87 (1H, brs).

Ejemplo A-28)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 208-210°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.91 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.25 (6H, s), 3.70 (2H, s), 4.54 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.84 (1H, d, J= 6.0 Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.46 (1H, d, J= 6.0 Hz), 8.81 (1H, s), 10.60 (1H, t, J= 6.3 Hz), 12.18 (1H, brs).

Ejemplo A-29)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

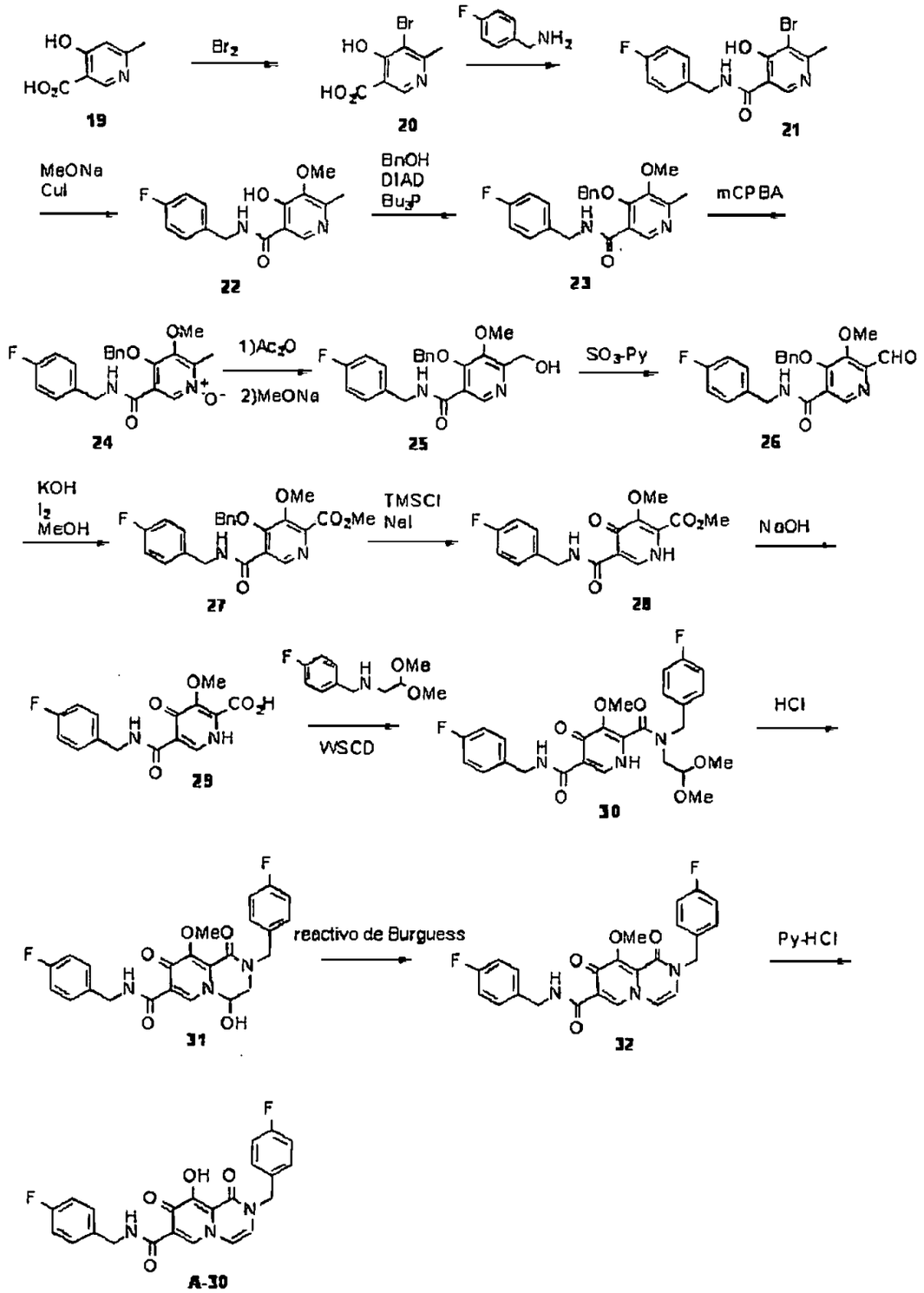
punto de fusión: 197-198°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.81 (2H, tt, J= 6.3 Hz, 6.9 Hz), 2.31 (4H, brs), 2.33 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.49 (4H, brt, J= 4.5 Hz), 3.80 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.54 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.95 (1H, d, J= 6.3 Hz), 7.16 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 6.3 Hz), 8.80 (1H, s), 10.59 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.16 (1H, s).

Ejemplo A-30)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

[Formula Química 53]



1) Se disolvió ácido 4-hidroxi-6-metilnicotínico 19 (95.6 g, 0.625 mol) en ácido acético (950 ml) y agua (190 ml), y se agregó bromo (39 ml, 0.750 mol) durante 15 minutos. Luego la solución se agitó a 60°C por 5 horas, el solvente fue destilado bajo presión reducida, se adicionó metanol (200 ml) y, los cristales fueron recolectados mediante filtración. La solución fue destilada bajo presión reducida, se agregó de nuevo metanol al residuo, y los cristales se recolectaron por filtración. Un total de 142.2 g (98%) de ácido 5-bromo-4-hidroxi-6-metilnicotínico 20 se obtuvieron como un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.53 (3H, s), 8.56 (1H, s), 13.45 (1H, brs), 14.80 (1H, brs).

2) El compuesto 20 (138 g, 0.596 mol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (148 g, 0.775 mol), y 1-hidroxibenzotriazol (100 g, 0.656 mol) se disolvieron en dimetilformamida (970 ml), y se agregó 4-fluorobencilamina (79 ml, 0.715 mol). Después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 9 horas, se agregó agua (2000 ml), y los cristales fueron recolectados por filtración, seguido por lavado con éter. Se obtuvo 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-6-metilnicotinamida 21 (156 g, 77%) como un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.47 (3H, s), 4.50 (2H, d, J= 5.9 Hz), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 8.38 (1H, s), 10.50 (1H, t, J= 5.9 Hz), 12.72 (1H, brs).

3) El compuesto 21 (75.2 g, 222 mmol) y yoduro de cobre (I) (21.1 g, 111 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (750 ml), se agregó una

solución al 28% de metóxido de sodio-metanol (216 ml, 888 mmol), y la mezcla se agitó a 105°C por 100 minutos. Después de enfriamiento, se agregó hielo-agua (800 ml), y las materias no necesarias fueorn filtradas. A la solución se le agregó ácido clorhídrico 2 M (443 ml), y los cristales fueron recolectatos por filtración. Se obtuvo la N-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-5-metoxi-6-metilnicotinamida 22 (56.0 g, 87%) como un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.26 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.49 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 8.24 (1H, s), 10.68 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.21 (1H, brs).

4) A una solución del compuesto 22 (100 g, 344 mmol), alcohol bencílico (46 ml, 447 mmol), y tributilfosfina (128 ml, 516 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml) se le agregó una solución al 40% de diisopropil azodicarboxilato-tolueno (280 ml, 516 mmol) bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Después de agitarse por 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguida por agitación por 2 horas. El solvente fue destilado bajo presión reducida, al residuo se le agregó tolueno (100 ml) y hexano (2000 ml), y los cristales precipitados fueron filtrados. El solvente fue destilado bajo presión reducida, al residuo se le agregó dietil éter (200 ml) y hexano (2000 ml), y los cristales precipitados fueron filtrados. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvo 4-benciloxi-N-(4-fluorobencil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida 23 (68.5 g, 52%) como un cristal incoloro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.58 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.40 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.21

(2H, s), 6.91-7.00 (2H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 7.87 (1H, brs), 8.97 (1H, s).

5) A una solución del compuesto 23 (67.5 g, 177 mmol) en cloroformo (350 ml) se le agregó una solución de ácido metacloroperbenzóico (65%) (49.5 g, 186 mmol) en cloroformo (350 ml) durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Después de agitación por 45 minutos bajo enfriamiento con hielo, la temperatura fue elevada hasta temperatura ambiente, seguida por agitación por 75 minutos. A la solución de reacción se le agregó una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, al residuo se le agregó dietil éter (200 ml), y los cristales precipitados (47.8 g) fueron recolectados mediante filtración. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (tolueno/acetona) para obtener 2.65 g de cristales. Se obtuvo un total de 50.5 g (72%) de 4-benciloxi-N-(4-fluorobencil)-5-metoxi-6-metil-1-oxinicotinamida 24 como un cristal incoloro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.55 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.40 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.16 (2H, s), 6.93-6.70 (2H, s), 6.90-7.19 (5H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.94 (1H, brs), 8.81 (1H, s).

6) El compuesto 24 (49.4 g, 125 mmol) se disolvió en anhídrido acético (350 ml), y este se agitó a 80°C por 30 minutos. El solvente fue destilado bajo presión reducida, esto se disolvió en metanol (500 ml), y se

agregó una solución al 28% de metóxido de sodio-metanol (7.5 ml, 31.3 mmol) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente por 1 hora. A la solución de reacción se le agregó Amberlite (marga commercial registrada) IR-120B hasta que la solución se volvió neutra, y una materia sólida fue filtrada. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvo 4-benciloxi-N-(4-fluorobencil)-6-hidroximetil-5-metoxinicotinamida 25 (25.4 g, 51%) como un cristal incoloro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.42 (1H,brs), 3.89 (3H, s), 4.41 (2H, d, J= 5.7 Hz), 4.83 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.92-6.99 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.85 (1H, brs), 9.03 (1H, s).

7) A una solución del compuesto 25 (25.0 g, 63.1 mmol), sulfóxido de dimetilo (44.8 ml, 631 mmol), y trietilamina (44.3 ml, 378 mmol) en cloroformo (250 ml) se le agregó un complejo azufre trióxido piridina (50.2 g, 315 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. A la solución de reacción se le adicionó agua, el croloformo fue destilado bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto fue lavado con agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida, al residuo se le agregó dietil éter, y los cristales (17.7 g) fueron recolectados por filtración. El solvente fue destilado bajo presión reducida, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 3.16 g de cristales. Se obtuvo un total de 20.9 g (84%) de 4-benciloxi-N-(4-fluorobencil)-6-formil-5-metoxinicotinamida 26 como un cristal incoloro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.02 (3H, s), 4.41 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.30 (2H, s), 6.93-6.70 (2H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.31-7.40 (3H, m), 7.83 (1H, brs), 9.20 (1H, s), 10.26 (1H, s).

8) A una solución del compuesto 26 (300 mg, 0.761 mmol) en metanol (1 ml) se le agregó una solución de hddróxido de potasio (111 mg, 1.99 mmol) en metanol (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y adicionalmente de agregó una solución de yodo (251 mg, 1.00 mmol) en metanol (4 ml), seguida por agitación a la misma temperatura por 1 hora. A la solución de reacción se le agregó una solución al 5% de hidrógeno sulfito de sodio acuoso y agua, y los cristales precipitados fueron recolectados mediante filtración. Se obtuvo el metilo 4-benciloxi-5-(4-fluorobencilcarbamoil)-3-metoxipiridin-2-carboxilato 27 (275 mg, 85%) como un cristal incoloro.
RMN ($CDCl_3$) δ: 3.99 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.40 (2H, d, J= 5.7 Hz), 5.26 (2H, s), 6.92-6.99 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 7.81 (1H, brs), 9.09 (1H, s).

9) A una suspensión de yoduro de sodio (5.51 g, 36.8 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le agregó clorotrimetilsilano (4.66 ml, 36.8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Después a esta solución se le agregó el compuesto 27 (2.60 g, 6.13 mmol) bajo enfriamiento con hielo, esto se agitó a la misma temperatura por 20 minutos. A la solución de reacción se le agregó una solución al 5% de hidrógeno sulfito de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. El extracto fue lavado con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso y una solución de cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida,

y la materia sólida resultante fue recristalizada para obtener (acetona-diisopropil éter) y metil 5-(4-fluorobencilcarbamoil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxilato 28 (1.73 g, 84%) como un cristal incoloro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.04 (6H, s), 4.60 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 8.63 (1H, s), 9.68 (1H, brs), 10.34 (1H, brs).

10) El compuesto 28 (900 mg, 2.12 mmol) se disolvió en metanol (8 ml), y se agregó una solución 2N de hidróxido de sodio acuoso (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se agregó ácido clorhídrico 2 M (3 ml), y los cristales fueron recolectados mediante filtración. Se obtuvo ácido 4-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-3-metoxi-piridin-2-carboxílico 29 (474 mg, 54%) como un cristal incoloro.

RMN ($CDCl_3$) δ: 4.05 (3H, s), 4.40 (2H, d, J= 5.6 Hz), 5.36 (2H, s), 6.94-7.01 (2H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.29-7.41 (3H, m), 7.87 (1H, brs), 9.03 (1H, s).

11) A partir del compuesto 29 (641 mg, 2 mmol), se obtuvo un compuesto crudo 30 (932 mg) de acuerdo con el método del paso 21. A esta solución en dioxano (6 ml) se le agregó ácido clorhídrico 2N (3 ml) a temperatura ambiente, posteriormente, esto se tibió hasta 70°C por 30 minutos, y se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó hidrógeno carbonato de sodio. Los cristales precipitados fueron lavados con agua, y se secaron para obtener un compuesto 31 (513 mg, 61%).

RMN 1H (DMSO-d_6) δ: 3.58 (1H, brs), 3.82 (3H, s), 3.83 (1H, brs), 4.51 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.60 (1H, brs), 4.70 (1H, brs), 5.84 (1H, brs), 7.10-7.20 (4H, m), 7.30-7.42 (4H, m), 7.68 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 10.41 (1H, brs).

12) A una solución del compuesto 31 (513 mg, 1.1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le agregó un reactivo de Burgess (520 mg, 2.2 mmol), y esto se tibió a 70°C por 1.5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua para detener la reacción, y esto se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio. El solvente fue destilado bajo presión reducida, el residuo fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice, y las fracciones eluidas con cloroformo-metanol fueron concentradas bajo presión reducida para obtener un compuesto 32 (95 mg, 19%).

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 4.08 (3H, s), 4.60 (2H, d, J= 5.8 Hz), 4.95 (2H, s), 6.38 (1H, d, J= 6.1 Hz), 6.62 (1H, d, J= 6.1 Hz), 6.95-7.10 (4H, m), 7.27-7.40 (4H, m), 8.57 (1H, s), 10.54 (1H, brs).

13) Al compuesto 32 (95 mg, 0.2 mmol) se le agregó clorhidrato de piridina (2 g), y esto se tibió a 180°C por 5 minutos. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se adicionó agua, y los cristales precipitados fueron lavados con agua, y se secaron para obtener el Ejemplo A-30 (86 mg, 93%).

punto de fusión: 290-293°C

Análisis elemental para $C_{23}H_{17}F_2N_3O_4$

Calc (%): C, 63.16; H, 3.92; F, 8.69; N, 9.61

Encontrado (%): C, 62.97; H, 3.87; F, 8.36; N, 9.65

RMN-1H (DMSO-d_6) δ: 4.54 (2H, d, J= 5.6 Hz), 4.95 (2H, s), 7.02 (1H, d, J= 5.6 Hz), 7.10-7.22 (4H, m), 7.30-7.57 (5H, m), 8.78 (1H, s), 10.57 (1H, t, J= 5.9 Hz), 11.9 (1H, brs).

Ejemplo A-31

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-[3-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-propil]-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 281-283°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.97-2.00 (2H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.83 (2H, t, J= 6.8 Hz), 4.54 (2H, d, J= 5.6 Hz), 6.97 (1H, d, J= 6.0 Hz), 7.14-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, t, J= 5.2 Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, d, J= 6.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.58 (1H, t, J= 5.6 Hz), 12.05 (1H, s).

Ejemplo A-32

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(2-benciloxi-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 191°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.76 (2H, t, J= 5.0 Hz), 3.98 (2H, t, J= 5.2 Hz), 4.52 (2H, s), 4.63 (2H, d, J= 5.8 Hz), 6.49 (1H, d, J= 6.4 Hz), 6.63 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.25-7.36 (7H, m), 8.53 (1H, s), 10.60-10.64 (1H, m), 11.92 (1H, brs).

Ejemplo A-33

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-hidroxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 287°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.63-3.68 (2H, m), 3.81-3.84 (2H, m), 4.54 (2H, d, J= 5.8 Hz), 4.95 (1H, t, J= 5.5 Hz), 6.90 (1H, d, J= 5.9 Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 7.48 (1H, d, J= 5.8 Hz), 8.81 (1H, s), 10.60 (1H, t, J=

5.9 Hz), 12.12 (1H, brs).

De acuerdo con la misma forma que para el Ejemplo B-1, se sintetizaron los siguientes compuestos Ejemplo B-2 a B-28.

Ejemplo B-2)
4-fluoro-bencilamida del ácido 2- (2-dimetilamino-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico
punto de fusión: 218-220°C
RMN (DMSO-d_6) δ: 2.19 (6H, s), 3.60 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.79 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.52 (2H, d, J= 4.5 Hz), 7.15 (2H, t, J= 9.0 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 8.40 (1H, s), 10.45 (1H, t, J= 6.3 Hz), 12.40 (1H, s).

Ejemplo B-3)
4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico
punto de fusión: 205-207°C
RMN (DMSO-d_6) δ: 2.43 (2H, s), 2.50 (4H, s), 3.54 (4H, s), 3.63 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.52 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.16 (2H, t, J= 9.0 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 8.43 (1H, s), 10.45 (1H, t, J= 5.7 Hz), 12.48 (1H, s).

Ejemplo B-4)
4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico
punto de fusión: 232-235°C
Análisis elemental para $C_{23}H_{27}FN_4O_4$
Calc (%): C, 62.43; H, 6.15; F, 4.29; N, 12.66

Encontrado (%): C, 61.78; H, 5.76; F, 4.04; N, 12.50

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.37-1.46 (6H, m), 2.38-2.50 (6H, m), 3.61 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.79 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.52 (2H, d, J= 6 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.41 (1H, s), 10.44 (1H, t, J= 6 Hz), 12.50 (1H, brs).

Ejemplo B-5)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-metil-butil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 278-280°C

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}FN_3O_4$

Calc (%): C, 62.83; H, 6.03; F, 4.73; N, 10.47

Encontrado (%): C, 62.45; H, 6.00; F, 4.50; N, 10.43

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.86-0.93 (6H, m), 1.08-1.18 (1H, m), 1.37-1.44 (1H, m), 1.78-1.84 (1H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.73-3.77 (2H, m), 4.37-4.44 (2H, m), 4.52 (2H, d, J= 6 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.41 (1H, s), 10.46 (1H, t, J= 6 Hz), 12.54 (1H, brs).

Ejemplo B-6)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-isopropoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 210-212°C

Análisis elemental para $C_{21}H_{24}FN_3O_5$

Calc (%): C, 60.42; H, 5.80; F, 4.55; N, 10.07

Encontrado (%): C, 59.77; H, 5.66; F, 4.42; N, 10.01

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.08 (6H, d, J= 6 Hz), 3.54-3.66 (5H, m), 3.79-3.83 (2H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 4.52 (2H, d, J= 6 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 8.40 (1H, s), 10.44 (1H, t, J= 6 Hz), 12.42 (1H, brs).

Ejemplo B-7)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-isopropil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 286-287°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.17 (6H, d, J= 6.9 Hz), 3.64-3.70 (2H, m), 4.36-4.38 (2H, m), 4.52 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 8.43 (1H, s), 10.47 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.60 (1H, brs).

Ejemplo B-8)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-ciclohexil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: >300°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.03-1.81 (10H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 4.29-4.36 (3H, m), 4.52 (2H, d, J= 6.1 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 8.43 (1H, s), 10.47 (1H, t, J= 5.8 Hz), 12.59 (1H, brs).

Ejemplo B-9)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 271-272°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.71-3.75 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 4.52 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.71 (2H, s), 7.13-7.23 (4H, m), 7.33-7.45 (4H, m), 8.41 (1H, s), 10.44 (1H, t, J= 5.9 Hz), 12.36 (1H, brs).

Ejemplo B-10)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-[2-(propil-m-toluil-

amino)-etil]-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 185-188°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.18 (3H, m), 2.26 (3H, s), 3.30-4.40 (10H, m), 4.60 (2H, d, J= 5.4 Hz), 6.57 (2H, brs); 6.97-7.02 (2H, m), 7.04-7.16 (1H, m), 7.26-7.34 (3H, m), 8.23 (1H, s), 10.43 (1H, brs), 12.29 (1H, brs).

Ejemplo B-11)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 207-209°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.92-1.96 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.40 (2H, t, J= 8.1 Hz), 3.35 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.43 (2H, t, J= 6.9 Hz), 3.55 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.82-3.86 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.60 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.96-7.02 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 8.32 (1H, s), 10.43-10.47 (1H, m), 12.26 (1H, brs).

Ejemplo B-12)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 250-251°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50-1.59 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J= 8.4 Hz, 13.8 Hz), 4.25-3.73 (7H, m), 4.59 (2H, d, J= 5.1 Hz), 7.00 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.32 (2H, dd, J= 5.4 Hz, 8.4 Hz), 8.31 (1H, s), 10.47 (1H, t, 5.1 Hz), 12.29 (1H, brs).

Ejemplo B-13)

Etil éster del ácido 4-[7-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-

1,3,4,8-tetrahidro-pirid[1,2-a]pirazin-2-il]-piperidin-1-carboxílico

punto de fusión: 258-260°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.54-1.92 (4H, m), 4.14-4.43 (6H, m), 4.60 (2H, d, J= 5.4 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 8.32 (1H, s), 10.43 (1H, t, J= 5.4 Hz), 12.27 (1H, brs).

Ejemplo B-14)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(2-acetilamino-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 249-251°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.93 (3H, s), 3.48-3.52 (2H, m), 3.67-3.71 (2H, m), 3.82-3.86 (2H, m), 4.28-4.32 (2H, m), 4.59 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 8.30 (1H, s).

Ejemplo B-15)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(3-isopropoxi-propil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 239-241°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.10 (6H, d, J= 6.0 Hz), 1.88-1.96 (2H, m), 3.48-3.57 (3H, m), 3.69 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.77-3.81 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 4.60 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.96-7.02 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 8.30 (1H, s), 10.45-10.49 (1H, m), 12.42 (1H, brs).

Ejemplo B-16)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(4-dimetilamino-bencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 260-262°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.97 (6H, s), 3.59-3.63 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 4.59 (2H, d, J= 5.7 Hz), 4.67 (2H, s), 6.70-6.78 (2H, m), 6.96-7.02 (2H, m), 7.19 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.29-7.34 (2H, m), 8.27 (1H, s), 10.46 (1H, t, J= 5.7 Hz), 12.45 (1H, brs).

Ejemplo B-17)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(4-sulfamoil-1-bencil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 266-270°C

RMN ($DMSO-d_6$) δ: 3.75-3.81 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 4.52 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.80 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.37 (4H, m), 7.56 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.81 (2H, d, J= 8.1 Hz), 8.44 (1H, s), 10.44 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.28 (1H, brs).

Ejemplo B-18)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(3-metoxi-propil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 238-240°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.93 (2H, quin, J= 5.7 Hz), 3.31 (3H, s), 3.47 (2H, t, J= 5.7 Hz), 3.68 (2H, t, J= 6.9 Hz), 3.75-3.79 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 4.60 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.97-7.02 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 8.31 (1H, s), 10.46 (1H, t, J= 7.8 Hz), 12.38 (1H, brs).

Ejemplo B-19)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-propoxi-etil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 196-197°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 0.91 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 3.41 (2H, t, J= 7.5 Hz), 3.67 (2H, t, J= 4.2 Hz), 3.76 (2H, t, J= 4.2 Hz), 3.88-3.92 (2H, m), 4.19-4.23 (2H, m), 4.60 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 8.32 (1H, s), 10.47 (1H, t, J= 5.7 Hz), 12.29 (1H, brs).

Ejemplo B-20)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-(2-fenoxi-etil)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 200-201°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.96-4.02 (4H, m), 4.20-4.28 (4H, m), 4.60 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 6.96-7.02 (3H, m), 7.28-7.34 (4H, m), 8.31 (1H, s), 10.43 (1H, brs), 12.15 (1H, brs).

Ejemplo B-21)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-dimetilcarbamoilmetil-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 245°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.83-3.87 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 4.42 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 8.33 (1H, s).

Ejemplo B-22)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(2-etoxi-etil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 201-202°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, t, J= 7.2 Hz), 3.51 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.67 (2H, t, J= 5.4 Hz), 3.76 (2H, t, J= 5.4 Hz), 3.88-3.92 (2H, m), 4.20-4.23 (2H, m),

4.60 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.96-7.02 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 8.31 (1H, s), 10.46 (1H, brs), 12.28 (1H, brs).

Ejemplo B-23)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-1,8-dioxo-2-fenetil-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 241°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.00 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.41 (2H, brs), 3.82 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.97 (2H, brs), 4.59 (2H, d, J= 5.1 Hz), 6.96-7.02 (2H, m), 7.22-7.36 (7H, m), 8.24 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 12.31 (1H, brs).

Ejemplo B-24)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2- (3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 212-214°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.03 (6H, s), 2.25 (2H, brs), 2.37 (6H, s), 3.55 (2H, s), 3.86-3.90 (2H, m), 4.20-4.24 (2H, m), 4.60 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.96-7.02 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 8.30 (1H, s), 10.46 (1H, t, J= 4.5 Hz), 12.43 (1H, brs).

Ejemplo B-25)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(3-morfolin-4-il-propil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 181-185°C

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.08 (2H, brs), 2.73 (6H, brs), 3.67 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.80-3.84 (6H, m), 4.22-4.26 (2H, m), 4.61 (2H, d, J= 6.0 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.28 (1H,s), 10.41 (1H, t, J= 6.0 Hz), 12.19 (1H,

brs).

Ejemplo B-26)

Dietil {2-[7-(4-fluorobencilcarbamoil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidropirid [1,2-a]pirazin-2-il]etil} fosfonato

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.24 (6H, d, J= 7.0 Hz), 2.1-2.23 (2H, m), 3.64-3.72 (2H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 3.99-4.06 (4H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 7.52 (2H, d, J= 5.7 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.42 (1H, s), 10.43 (1H, t, J= 5.7 Hz), 12.34 (1H, s).

Ejemplo B-27)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(3-ter-butilamino-propil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

punto de fusión: 216°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.40 (9H, s), 2.18 (2H, s), 2.92 (2H, s), 3.40 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.01 (2H, t, J= 11.6 Hz), 7.31 (2H, m), 8.34 (1H, s), 10.48 (1H, s).

Ejemplo B-28)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-hidroxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

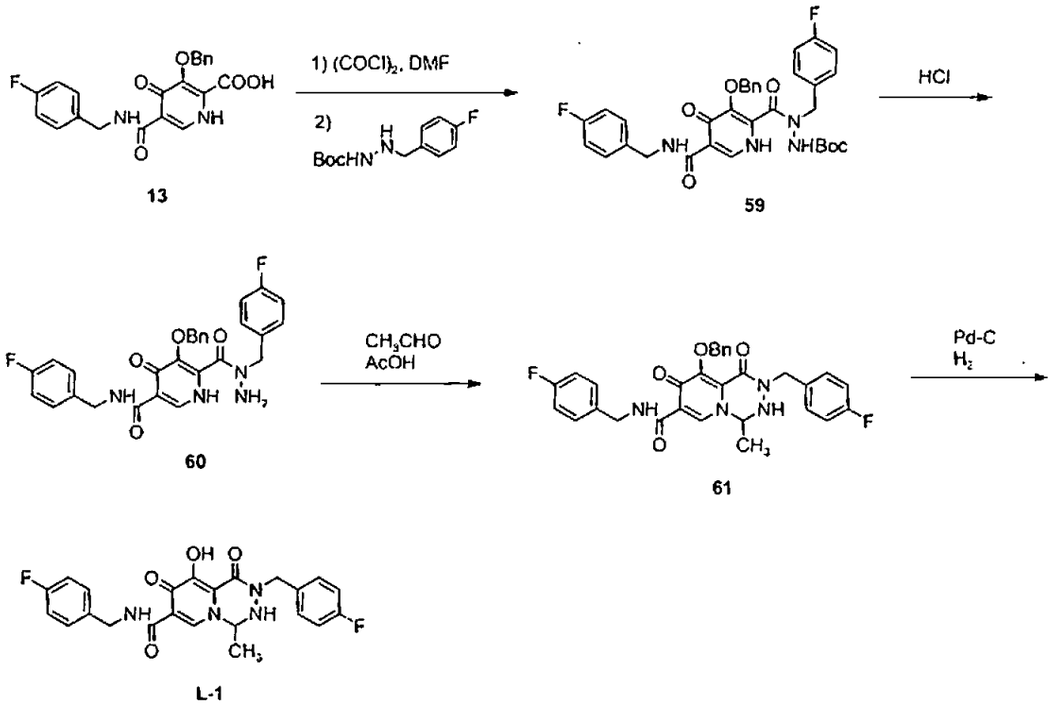
punto de fusión: 213°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.57-3.63 (4H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 4.36-4.41 (2H, m), 4.52 (2H, d, J= 5.8 Hz), 4.89 (1H, t, J= 5.5 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 8.42 (1H, s), 10.46 (1H, t, J= 5.8 Hz), 12.52 (1H, brs).

Ejemplo K-1)

4-fluorobencilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-4-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

[Formula Química 64]



13 59 60 61 L-1

1) A una soluión de un compuesto 13 (3.00 g, 7.57 mmol) en diclorometano (30 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (0.79 ml, 9.08 mmol) y dimetilformamida (cantidad catalítica) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 1.5 horas como estaba. Se agregó una solución de ter-butil éster del ácido N'-(4-fluoro-bencil)-hidrazincarboxílico (2.00 g, 8.33 mmol) y trietilamina (1.16 ml, 8.33 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C, y la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguida por agitación por 1.5 horas. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso, esto se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con

agua. Esto se secó con sulfato de sodio anhidro, y el solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano-acetato de etilo) para obtener un compuesto 59 (133 mg) a un rendimiento del 85%.
RMN ($CDCl_3$) δ: 4.20 (1H, brs), 4.61 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.00 (2H, brs), 5.60 (1H, brs), 6.82 (1H, s), 6.91 (2H, t, J= 8.4 Hz), 7.01 (2H, t, J= 8.7 Hz), 7.10 (2H, dd, J= 5.4 Hz, 8.7 Hz), 7.22-7.36 (7H, m), 8.52 (1H, d, J= 6.6 Hz), 10.24 (1H, s), 10.47 (1H, t, J= 5.7 Hz).

2) el ter-butil éster del ácido N'-(4-fluoro-bencil)-hidrazincarboxílico se was sintetizó por el método descrito en la literatura (J.Med.Chem. 1996,39,3203-3216). Al compuesto 59 (597 mg,0.996 mmol) se le agregó ácido ácido clorhídrico 4N (solución de acetato de etilo) a 0°C, y la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguida por agitación por 1 hora. Se agregó una solución de bicarbonate de sodio acuoso para neutralizarla, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua, secada con sulfato de sodio anhidro, y el solvente fue destilado para obtener un compuesto 60 (500 mg) a un rendimiento del 100%.
RMn ($CDCl_3$) δ: 4.53 (4H, s), 5.20 (2H, s), 6.81-7.35 (13H, m), 8.48 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.80 (1H, s).

3) A una solución de un compuesto 61 (180 mg, 0.347 mmol) en diclorometano (1.8 ml) se el agregó acetaldehído (26 µl, 0.417 mmol) y ácido acético (40 µl, 0.694 mmol) a 0°C, y la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, seguida por agitación por 4 horas. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue purificado

mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente:cloroformo-metanol) para obtener un compuesto 61 (165 mg) a un rendimiento del 87%.
RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83 (3H, s), 3.46 (1H, s), 4.31 (1H, s), 4.58 (2H, d, J= 5.4 Hz), 4.89 (1H, s), 5.11 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.96-7.67 (13H, m), 8.00 (1H, s), 10.22 (1H, s).

4) De acuerdo con el metodo de síntesis del Ejemplo B-1, se obtuvo el compuesto Ejemplo K-1.
punto de fusión: 247-249°C
RMN ($CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, m), 4.54 (3H, m), 4.80 (2H, m), 6.22 (1H, s), 7.06 (4H, m), 7.37 (4H, m), 8.03 (1H, s), 10.09 (1H, s), 11.57 (1H, s).

De acuerdo con la misma manera que para el Ejemplo K-1, se sintetizaron los siguientes compuestos Ejemplo K-2 a K-6.

Ejemplo K-2)
4-fluorobencilamida del ácido 2- (4-fluorobencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico
punto de fusión: >300°C
RMN (DMSO-d_6) δ: 4.50 (2H, d, J= 5.7 Hz), 4.68 (2H, s), 5.16 (2H, d, J= 7.2 Hz), 6.83 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.14 (4H, m), 7.36 (4H, m), 8.38 (1H, s), 10.39 (1H, t, J= 5.7 Hz), 11.20 (1H, s).

Ejemplo K-3)
4-fluorobencilamida del ácido 2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-4-isobutil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

punto de fusión: 206°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.64 (3H, d, J= 6.0 Hz), 0.80 (3H, d, J= 6.0 Hz), 1.23 (2H, s), 1.55 (1H, t, J= 9.3 Hz), 4.50 (3H, m), 4.89 (1H, d, 14.1 Hz), 5.50 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.33-7.44 (4H, m), 8.43 (1H, s), 10.40 (1H, t, J= 5.7 Hz), 11.44 (1H, s).

Ejemplo K-4)

4-fluorobencilamida del ácido 2- (4-fluorobencil)-9-hidroxi-4-isopropil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

punto de fusión: 207°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.64 (3H, d, J= 6.6 Hz), 0.69 (3H, d, J= 6.6 Hz), 1.89 (1H, m), 4.51 (2H, d, J= 6.3 Hz), 4.60 (1H, d, J= 14.4 Hz), 4.79 (1H, d, J= 14.4 Hz), 5.10 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.01 (1H, s), 7.13-7.22 (4H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 8.40 (1H, s), 10.42 (1H, t, J= 6.0 Hz), 11.44 (1H, s).

Ejemplo K-5)

4-fluorobencilamida del ácido 4-ciclopropil-2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

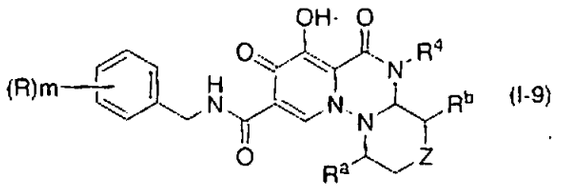
punto de fusión: 235°C

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.30-0.57 (4H, m), 1.09 (1H, m), 4.51 (2H, d, J= 6.0 Hz), 4.60 (1H, d, J= 14.4 Hz), 4.78 (1H, s), 4.83 (1H, d, J= 14.4 Hz), 7.10-7.22 (4H, m), 7.33-7.46 (4H, m), 8.52 (1H, s), 10.38 (1H, t, J= 6.0 Hz), 11.39 (1H, s).

Ejemplo K-6)

4-fluorobencilamida del ácido 4-tert-butil-2-(4-fluorobencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

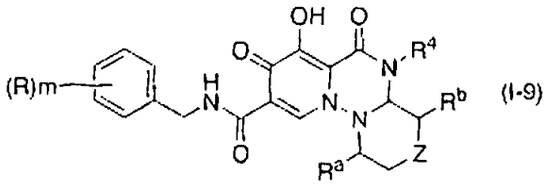
[Formula Química 77]



Z=C, Ra=H

No	(R) m	Rb	R4	No	(R) m	Rb	R4
1	4-F	$-CH_3$	CH_3	27	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
2	4-F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	28	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
3	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	29	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
4	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	30	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
5	4-F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	31	4-F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
6	2,4-F	$-CH_3$	CH_3	32	4-F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
7	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	33	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
8	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	34	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
9	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	35	4-F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
10	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	36	2,4-F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
11	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	CH_3	37	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
12	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	38	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
13	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	39	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
14	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	40	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
15	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	CH_3	41	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
16	4-F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	42	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
17	4-F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	43	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
18	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	44	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
19	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	45	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
20	4-F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	46	4-F	H	CH_3
21	2,4-F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	47	2,4-F	H	CH_3
22	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	48	2-F, 3-Cl	H	CH_3
23	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	49	4-F	H	$CH_2CH_2OCH_3$
24	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	50	2,4-F	H	$CH_2CH_2OCH_3$
25	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	51	2-F, 3-Cl	H	$CH_2CH_2OCH_3$
26	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	52	4-F	H	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$

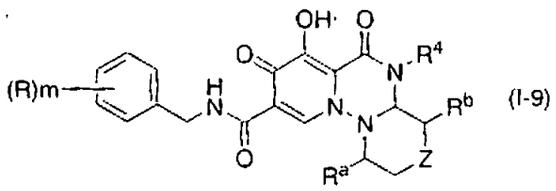
[Formula Química 78]



Z=C, Rb=H

No	(R) m	Ra	R4	No	(R) m	Ra	R4
1	4-F	$-CH_3$	CH_3	27	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
2	4-F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	28	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
3	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	29	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
4	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	30	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
5	4-F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	31	4-F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
6	2,4-F	$-CH_3$	CH_3	32	4-F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
7	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	33	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
8	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	34	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
9	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	35	4-F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
10	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	36	2,4-F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
11	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	CH_3	37	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
12	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	38	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
13	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	39	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
14	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	40	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
15	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	CH_3	41	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
16	4-F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	42	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
17	4-F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	43	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
18	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	44	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
19	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	45	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
20	4-F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
21	2,4-F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
22	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
23	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
24	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
25	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
26	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				

[Formula Química 79]

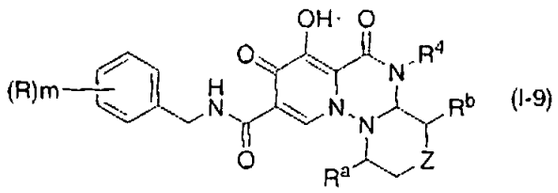


(I-9)

Z=O, Ra=H

No	(R) m	R^b	R^4	No	(R) m	R^b	R^4
1	4−F	$-CH_3$	CH_3	27	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
2	4−F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	28	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
3	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	29	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
4	4−F	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	30	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
5	4−F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	31	4−F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
6	2,4−F	$-CH_3$	CH_3	32	4−F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
7	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	33	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
8	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	34	4−F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
9	2,4−F	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	35	4−F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
10	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	36	2,4−F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
11	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	CH_3	37	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
12	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	38	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
13	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	39	2,4−F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
14	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	40	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
15	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	CH_3	41	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
16	4−F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	42	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
17	4−F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	43	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
18	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	44	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
19	4−F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	45	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
20	4−F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	46	4−F	H	CH_3
21	2,4−F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	47	2,4−F	H	CH_3
22	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	48	2−F, 3−Cl	H	CH_3
23	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	49	4−F	H	$CH_2CH_2OCH_3$
24	2,4−F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	50	2,4−F	H	$CH_2CH_2OCH_3$
25	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	51	2−F, 3−Cl	H	$CH_2CH_2OCH_3$
26	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	52	4−F	H	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$

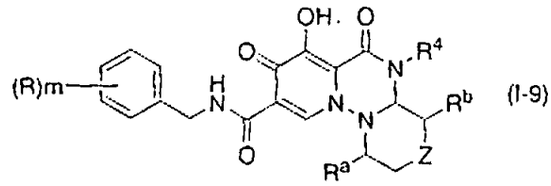
[Formula Química 80]



Z=O, Rb=H

No	(R) m	Ra	R4	No	(R) m	Ra	R4
1	4-F	$-CH_3$	CH_3	27	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
2	4-F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	28	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
3	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	29	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
4	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	30	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
5	4-F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	31	4-F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
6	2,4-F	$-CH_3$	CH_3	32	4-F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
7	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	33	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
8	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	34	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
9	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	35	4-F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
10	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	36	2,4-F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
11	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	CH_3	37	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
12	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	38	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
13	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	39	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
14	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	CH_3	40	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
15	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	CH_3	41	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
16	4-F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	42	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
17	4-F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	43	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
18	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	44	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)CO CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
19	4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	45	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
20	4-F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
21	2,4-F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
22	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
23	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
24	2,4-F	$-N(CH_3)CO CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
25	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
26	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				

[Formula Química 81]

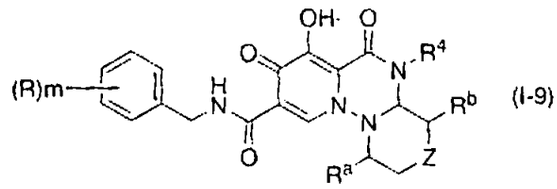


(I-9)

Z=NRc (Rc=−CH3) Ra=H

No	(R) m	Rb	R4	No	(R) m	Rb	R4
1	4−F	−CH3	CH3	27	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3
2	4−F	−CH(CH3)2	CH3	28	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3
3	4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	29	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3
4	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2	30	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3
5	4−F	−N(CH3)2	CH3	31	4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
6	2,4−F	−CH3	CH3	32	4−F	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
7	2,4−F	−CH(CH3)2	CH3	33	4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
8	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	34	4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
9	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	35	4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
10	2,4−F	−N(CH3)2	CH3	36	2,4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	−CH3	CH3	37	2,4−F	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH3	38	2,4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH3	39	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH3	40	2,4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH3	41	2−F, 3−Cl	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
16	4−F	−CH3	CH2CH2OCH3	42	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
17	4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3	43	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
18	4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3	44	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
19	4−F	−N(CH3)CO CH2	CH2CH2OCH3	45	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
20	4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3	46	4−F	H	CH3
21	2,4−F	−CH3	CH2CH2OCH3	47	2,4−F	H	CH3
22	2,4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3	48	2−F, 3−Cl	H	CH3
23	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3	49	4−F	H	CH2CH2OCH3
24	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3	50	2,4−F	H	CH2CH2OCH3
25	2,4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3	51	2−F, 3−Cl	H	CH2CH2OCH3
26	2−F, 3−Cl	−CH3	CH2CH2OCH3	52	4−F	H	−CH2(4-F-Ph)

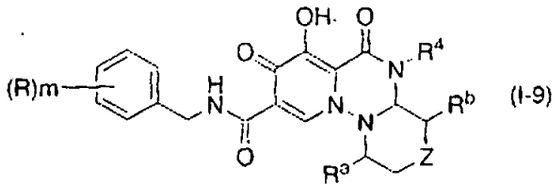
[Formula Química 82]



Z=NRc (Rc=−CH3) Rb=H

No	(R) m	Ra	R4	No	(R) m	Ra	R4
1	4−F	−CH3	CH3	27	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3
2	4−F	−CH(CH3)2	CH3	28	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3
3	4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	29	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3
4	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	30	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3
5	4−F	−N(CH3)2	CH3	31	4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
6	2,4−F	−CH3	CH3	32	4−F	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
7	2,4−F	−CH(CH3)2	CH3	33	4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
8	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	34	4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
9	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	35	4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
10	2,4−F	−N(CH3)2	CH3	36	2,4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	−CH3	CH3	37	2,4−F	−CH(CH3)3	−CH2(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH3	38	2,4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH3	39	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH3	40	2,4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH3	41	2−F, 3−Cl	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
16	4−F	−CH3	CH2CH2OCH3	42	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
17	4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3	43	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
18	4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3	44	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
19	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3	45	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
20	4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3				
21	2,4−F	−CH3	CH2CH2OCH3				
22	2,4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3				
23	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3				
24	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3				
25	2,4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3				
26	2−F, 3−Cl	−CH3	CH2CH2OCH3				

[Formula Química 83]

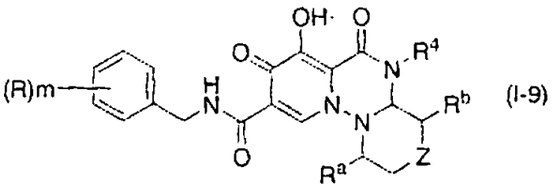


(I-9)

Z=N Rc (Rc=−CH(CH3)2) Ra=H

No	(R) m	Rb	R4	No	(R) m	Rb	R4
1	4−F	−CH3	CH3	27	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3
2	4−F	−CH(CH3)2	CH3	28	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3
3	4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	29	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3
4	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	30	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3
5	4−F	−N(CH3)2	CH3	31	4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
6	2,4−F	−CH3	CH3	32	4−F	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
7	2,4−F	−CH(CH3)2	CH3	33	4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
8	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	34	4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
9	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	35	4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
10	2,4−F	−N(CH3)2	CH3	36	2,4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	−CH3	CH3	37	2,4−F	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH3	38	2,4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH3	39	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH3	40	2,4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH3	41	2−F, 3−Cl	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
16	4−F	−CH3	CH2CH2OCH3	42	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
17	4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3	43	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
18	4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3	44	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
19	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3	45	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
20	4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3	46	4−F	H	CH3
21	2,4−F	−CH3	CH2CH2OCH3	47	2,4−F	H	CH3
22	2,4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3	48	2−F, 3−Cl	H	CH3
23	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3	49	4−F	H	CH2CH2OCH3
24	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3	50	2,4−F	H	CH2CH2OCH3
25	2,4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3	51	2−F, 3−Cl	H	CH2CH2OCH3
26	2−F, 3−Cl	−CH3	CH2CH2OCH3	52	4−F	H	−CH2(4-F-Ph)

[Formula Química 84]

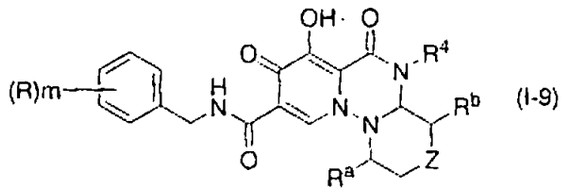


(I-9)

Z=NRc (Rc=−CH(CH3)2) Rb=H

No	(R) m	Ra	R4	No	(R) m	Ra	R4
1	4−F	−CH3	CH3	27	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3
2	4−F	−CH(CH3)2	CH3	28	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3
3	4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	29	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3
4	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	30	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3
5	4−F	−N(CH3)2	CH3	31	4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
6	2,4−F	−CH3	CH3	32	4−F	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
7	2,4−F	−CH(CH3)2	CH3	33	4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
8	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	34	4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
9	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	35	4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
10	2,4−F	−N(CH3)2	CH3	36	2,4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	−CH3	CH3	37	2,4−F	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH3	38	2,4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH3	39	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH3	40	2,4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH3	41	2−F, 3−Cl	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
16	4−F	−CH3	CH2CH2OCH3	42	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
17	4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3	43	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
18	4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3	44	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
19	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3	45	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
20	4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3				
21	2,4−F	−CH3	CH2CH2OCH3				
22	2,4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3				
23	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3				
24	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3				
25	2,4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3				
26	2−F, 3−Cl	−CH3	CH2CH2OCH3				

[Formula Química 85]

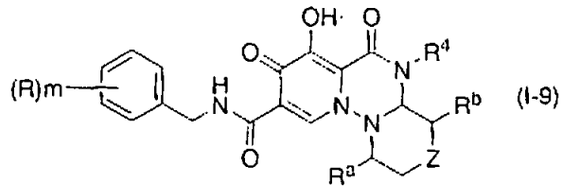


(I-9)

Z=N Rc (Rc=$-CH_2CH_2OCH_3$) Ra=H

No	(R) m	R^b	R^4	No	(R) m	R^b	R^4
1	4−F	$-CH_3$	CH_3	27	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
2	4−F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	28	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
3	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	29	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
4	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	30	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
5	4−F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	31	4−F	$-CH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
6	2,4−F	$-CH_3$	CH_3	32	4−F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
7	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	33	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
8	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	34	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
9	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	35	4−F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
10	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	36	2,4−F	$-CH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	CH_3	37	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	38	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	39	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	40	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	CH_3	41	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
16	4−F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	42	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
17	4−F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	43	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
18	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	44	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
19	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	45	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
20	4−F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	46	4−F	H	CH_3
21	2,4−F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	47	2,4−F	H	CH_3
22	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	48	2−F, 3−Cl	H	CH_3
23	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	49	4−F	H	$CH_2CH_2OCH_3$
24	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	50	2,4−F	H	$CH_2CH_2OCH_3$
25	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	51	2−F, 3−Cl	H	$CH_2CH_2OCH_3$
26	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	52	4−F	H	$-CH_2$(4-F-Ph)

[Formula Química 86]

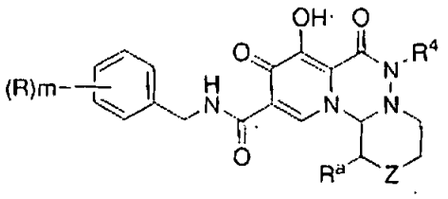


(I-9)

Z=NRc (Rc=−CH2CH2OCH3) Rb=H

No	(R) m	Ra	R4	No	(R) m	Ra	R4
1	4−F	−CH3	CH3	27	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3
2	4−F	−CH(CH3)2	CH3	28	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3
3	4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	29	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3
4	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	30	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3
5	4−F	−N(CH3)2	CH3	31	4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
6	2,4−F	−CH3	CH3	32	4−F	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
7	2,4−F	−CH(CH3)2	CH3	33	4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
8	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH3	34	4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
9	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH3	35	4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
10	2,4−F	−N(CH3)2	CH3	36	2,4−F	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	−CH3	CH3	37	2,4−F	−CH(CH3)3	−CH2(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	CH3	38	2,4−F	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	CH3	39	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	CH3	40	2,4−F	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	CH3	41	2−F, 3−Cl	−CH3	−CH2(4-F-Ph)
16	4−F	−CH3	CH2CH2OCH3	42	2−F, 3−Cl	−CH(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
17	4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3	43	2−F, 3−Cl	−CH2CH2OCH3	−CH2(4-F-Ph)
18	4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3	44	2−F, 3−Cl	−N(CH3)CO CH3	−CH2(4-F-Ph)
19	4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3	45	2−F, 3−Cl	−N(CH3)2	−CH2(4-F-Ph)
20	4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3				
21	2,4−F	−CH3	CH2CH2OCH3				
22	2,4−F	−CH(CH3)2	CH2CH2OCH3				
23	2,4−F	−CH2CH2OCH3	CH2CH2OCH3				
24	2,4−F	−N(CH3)CO CH3	CH2CH2OCH3				
25	2,4−F	−N(CH3)2	CH2CH2OCH3				
26	2−F, 3−Cl	−CH3	CH2CH2OCH3				

[Formula Química 87]

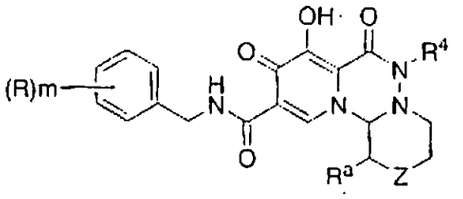


(I-9)

Z=C

No	(R) m	R^a	R^4	No	(R) m	R^a	R^4
1	4-F	$-CH_3$	CH_3	27	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
2	4-F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	28	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
3	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	29	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
4	4-F	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	30	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
5	4-F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	31	4-F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
6	2,4-F	$-CH_3$	CH_3	32	4-F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
7	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	33	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
8	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	34	4-F	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
9	2,4-F	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	35	4-F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
10	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	36	2,4-F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
11	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	CH_3	37	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
12	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	38	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
13	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	39	2,4-F	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
14	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	40	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
15	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	CH_3	41	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
16	4-F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	42	2-F, 3-Cl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
17	4-F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	43	2-F, 3-Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
18	4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	44	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
19	4-F	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	45	2-F, 3-Cl	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
20	4-F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
21	2,4-F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
22	2,4-F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
23	2,4-F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
24	2,4-F	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
25	2,4-F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
26	2-F, 3-Cl	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				

[Formula Química 88]

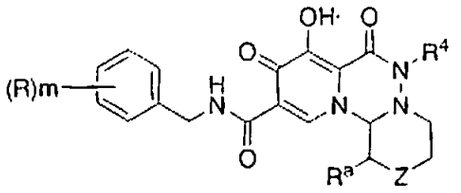


(I-9)

Z=O

No	(R) m	R^a	R^4	No	(R) m	R^a	R^4
1	4−F	$-CH_3$	CH_3	27	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
2	4−F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	28	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
3	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	29	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
4	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	30	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
5	4−F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	31	4−F	$-CH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
6	2,4−F	$-CH_3$	CH_3	32	4−F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
7	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	33	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
8	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	34	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
9	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	35	4−F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
10	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	36	2,4−F	$-CH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	CH_3	37	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	38	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	39	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	40	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	CH_3	41	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
16	4−F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	42	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
17	4−F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	43	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
18	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	44	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2$(4-F-Ph)
19	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	45	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2$(4-F-Ph)
20	4−F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
21	2,4−F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
22	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
23	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
24	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
25	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
26	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				

[Formula Química 89]

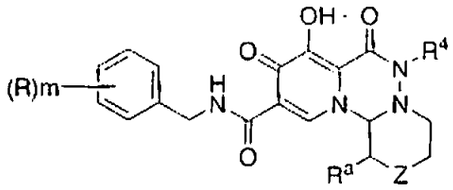


(I-9)

Z=N R^{6} (R^{6}=−CH$_3$)

No	(R) m	R^a	R^4	No	(R) m	R^a	R^4
1	4−F	−CH$_3$	CH$_3$	27	2−F, 3−Cl	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$
2	4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	28	2−F, 3−Cl	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$
3	4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_3$	29	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$
4	4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_3$	30	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$
5	4−F	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	31	4−F	−CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
6	2,4−F	−CH$_3$	CH$_3$	32	4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
7	2,4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	33	4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
8	2,4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_3$	34	4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
9	2,4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_3$	35	4−F	−N(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
10	2,4−F	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	36	2,4−F	−CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	−CH$_3$	CH$_3$	37	2,4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	38	2,4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_3$	39	2,4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_3$	40	2,4−F	−N(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	41	2−F, 3−Cl	−CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
16	4−F	−CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	42	2−F, 3−Cl	−CH(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
17	4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	43	2−F, 3−Cl	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
18	4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	44	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
19	4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	45	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
20	4−F	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
21	2,4−F	−CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
22	2,4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
23	2,4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
24	2,4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
25	2,4−F	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
26	2−F, 3−Cl	−CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				

[Formula Química 90]

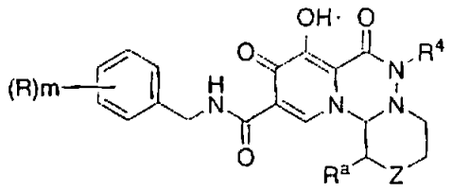


(I-9)

Z=N R^c (R^c=−CH(CH$_3$)$_2$)

No	(R) m	R^a	R^4	No	(R) m	R^a	R^4
1	4−F	−CH$_3$	CH$_3$	27	2−F, 3−Cl	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$
2	4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	28	2−F, 3−Cl	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$
3	4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_3$	29	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$
4	4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_3$	30	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$
5	4−F	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	31	4−F	−CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
6	2,4−F	−CH$_3$	CH$_3$	32	4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
7	2,4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	33	4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
8	2,4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_3$	34	4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
9	2,4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_3$	35	4−F	−N(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
10	2,4−F	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	36	2,4−F	−CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
11	2−F, 3−Cl	−CH$_3$	CH$_3$	37	2,4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
12	2−F, 3−Cl	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	38	2,4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
13	2−F, 3−Cl	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_3$	39	2,4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
14	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_3$	40	2,4−F	−N(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
15	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_3$	41	2−F, 3−Cl	−CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
16	4−F	−CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	42	2−F, 3−Cl	−CH(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
17	4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	43	2−F, 3−Cl	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
18	4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	44	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	−CH$_2$(4-F-Ph)
19	4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	45	2−F, 3−Cl	−N(CH$_3$)$_2$	−CH$_2$(4-F-Ph)
20	4−F	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
21	2,4−F	−CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
22	2,4−F	−CH(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
23	2,4−F	−CH$_2$CH$_2$OCH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
24	2,4−F	−N(CH$_3$)CO CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
25	2,4−F	−N(CH$_3$)$_2$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				
26	2−F, 3−Cl	−CH$_3$	CH$_2$CH$_2$OCH$_3$				

[Formula Química 91]

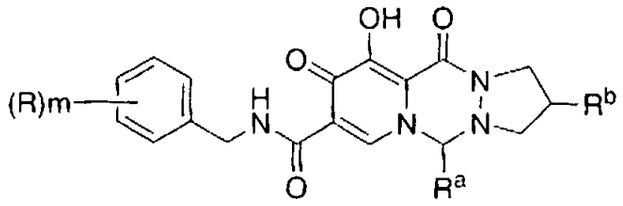


(I-9)

Z=N R^{c} (R^{c}=$-CH_2CH_2OCH_3$)

No	(R) m	R^a	R^4	No	(R) m	R^a	R^4
1	4−F	$-CH_3$	CH_3	27	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
2	4−F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	28	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
3	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	29	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$
4	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	30	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$
5	4−F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	31	4−F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
6	2,4−F	$-CH_3$	CH_3	32	4−F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
7	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	33	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
8	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	34	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
9	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	35	4−F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
10	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	CH_3	36	2,4−F	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
11	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	CH_3	37	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
12	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	CH_3	38	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
13	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	CH_3	39	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
14	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	CH_3	40	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
15	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	CH_3	41	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
16	4−F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	42	2−F, 3−Cl	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
17	4−F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$	43	2−F, 3−Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
18	4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	44	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)COCH_3$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
19	4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	45	2−F, 3−Cl	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2(4\text{-}F\text{-}Ph)$
20	4−F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
21	2,4−F	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
22	2,4−F	$-CH(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
23	2,4−F	$-CH_2CH_2OCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
24	2,4−F	$-N(CH_3)COCH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				
25	2,4−F	$-N(CH_3)_2$	$CH_2CH_2OCH_3$				
26	2−F, 3−Cl	$-CH_3$	$CH_2CH_2OCH_3$				

[Formula Química 92]

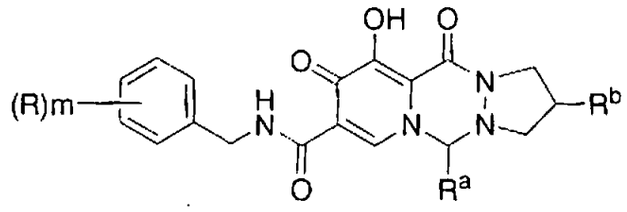


(I-10)

(R)m= 4 − F

No	R^a	R^b
1	H	H
2	$-CH_3$	H
3	$-CH(CH_3)_2$	H
4	$-CH_2CH_2OCH_3$	H
5	H	$-CH_3$
6	$-CH_3$	$-CH_3$
7	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
8	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_3$
9	H	$-CH(CH_3)_2$
10	$-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$
11	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$
12	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH(CH_3)_2$
13	H	$-CH_2CH_2OCH_3$
14	$-CH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
15	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2OCH_3$
16	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
17	H	$-N(CH_3)_2$
18	$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$
19	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)_2$
20	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)_2$
21	H	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
22	$-CH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
23	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
24	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$

[Formula Química 93]

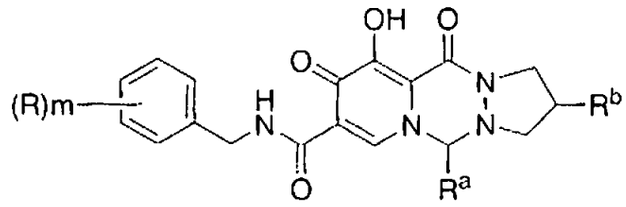


(I-10)

(R)m= 2, 4 − F

No	R^a	R^b
1	H	H
2	$-CH_3$	H
3	$-CH(CH_3)_2$	H
4	$-CH_2CH_2OCH_3$	H
5	H	$-CH_3$
6	$-CH_3$	$-CH_3$
7	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
8	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_3$
9	H	$-CH(CH_3)_2$
10	$-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$
11	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$
12	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH(CH_3)_2$
13	H	$-CH_2CH_2OCH_3$
14	$-CH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
15	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2OCH_3$
16	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
17	H	$-N(CH_3)_2$
18	$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$
19	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)_2$
20	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)_2$
21	H	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
22	$-CH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
23	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
24	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$

[Formula Química 94]

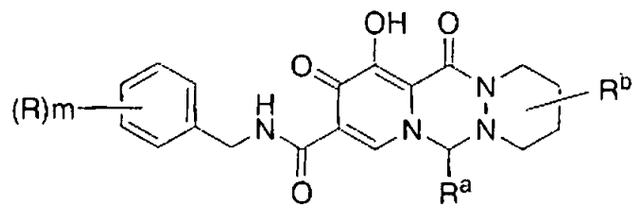


(I-10)

(R)m= 2－F, 3－Cl

No	R^a	R^b
1	H	H
2	$-CH_3$	H
3	$-CH(CH_3)_2$	H
4	$-CH_2CH_2OCH_3$	H
5	H	$-CH_3$
6	$-CH_3$	$-CH_3$
7	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
8	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_3$
9	H	$-CH(CH_3)_2$
10	$-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$
11	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$
12	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH(CH_2)_2$
13	H	$-CH_2CH_2OCH_3$
14	$-CH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
15	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2OCH_3$
16	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
17	H	$-N(CH_3)_2$
18	$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$
19	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)_2$
20	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)_2$
21	H	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
22	$-CH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
23	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
24	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$

[Formula Química 95]

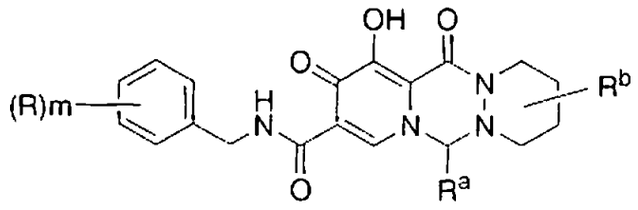


(I-10)

(R)m= 4 − F

No	R^a	R^b
1	H	H
2	$-CH_3$	H
3	$-CH(CH_3)_2$	H
4	$-CH_2CH_2OCH_3$	H
5	H	$-CH_3$
6	$-CH_3$	$-CH_3$
7	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
8	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_3$
9	H	$-CH(CH_3)_2$
10	$-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$
11	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$
12	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH(CH_3)_2$
13	H	$-CH_2CH_2OCH_3$
14	$-CH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
15	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2OCH_3$
16	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
17	H	$-N(CH_3)_2$
18	$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$
19	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)_2$
20	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)_2$
21	H	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
22	$-CH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
23	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
24	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$

[Formula Química 96]

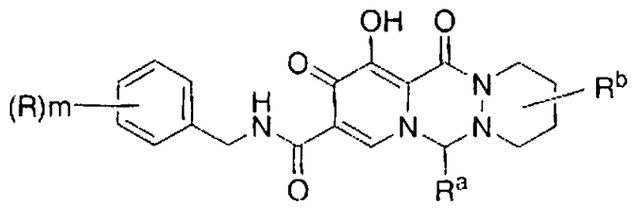


(I-10)

(R)m= 2, 4 − F

No	R^a	R^b
1	H	H
2	$-CH_3$	H
3	$-CH(CH_3)_2$	H
4	$-CH_2CH_2OCH_3$	H
5	H	$-CH_3$
6	$-CH_3$	$-CH_3$
7	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
8	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_3$
9	H	$-CH(CH_3)_2$
10	$-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$
11	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$
12	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH(CH_3)_2$
13	H	$-CH_2CH_2OCH_3$
14	$-CH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
15	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2OCH_3$
16	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
17	H	$-N(CH_3)_2$
18	$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$
19	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)_2$
20	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)_2$
21	H	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
22	$-CH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
23	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
24	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$

[Formula Química 97]

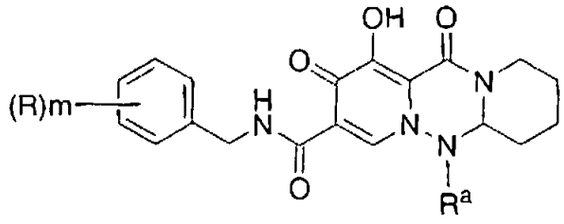


(I-10)

(R)m= 2－F, 3－Cl

No	R^a	R^b
1	H	H
2	$-CH_3$	H
3	$-CH(CH_3)_2$	H
4	$-CH_2CH_2OCH_3$	H
5	H	$-CH_3$
6	$-CH_3$	$-CH_3$
7	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
8	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_3$
9	H	$-CH(CH_3)_2$
10	$-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$
11	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$
12	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH(CH_3)_2$
13	H	$-CH_2CH_2OCH_3$
14	$-CH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
15	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2OCH_3$
16	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$
17	H	$-N(CH_3)_2$
18	$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$
19	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)_2$
20	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)_2$
21	H	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
22	$-CH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
23	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$
24	$-CH_2CH_2OCH_3$	$-N(CH_3)CO\ CH_3$

[Formula Química 103]



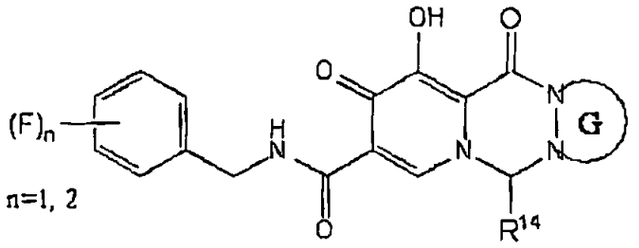
(I-12)

No	(R) m	R^a
1	4 − F	H
2	4 − F	$-CH_3$
3	4 − F	$-CH(CH_3)_2$
4	4 − F	$-CH_2CH_2OCH_3$
5	2, 4 − F	H
6	2, 4 − F	$-CH_3$
7	2, 4 − F	$-CH(CH_3)_2$
8	2, 4 − F	$-CH_2CH_2OCH_3$
9	2 − F, 3 − Cl	H
10	2 − F, 3 − Cl	$-CH_3$
11	2 − F, 3 − Cl	$-CH(CH_3)_2$
12	2 − F, 3 − Cl	$-CH_2CH_2OCH_3$

Adicionalmente, se sintetizaron los siguientes compuestos.

Un aspecto de Compuesto (I-10)

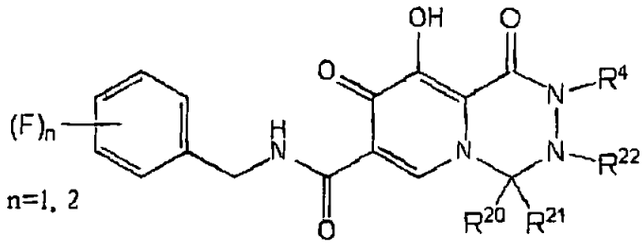
[Formula Química 104]



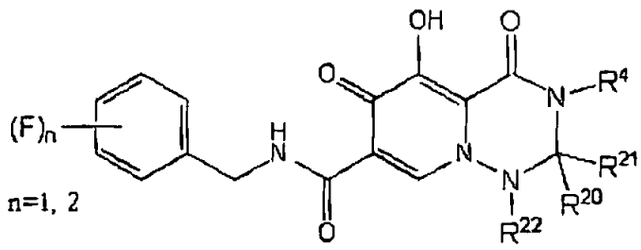
(I-10-1)

Un aspecto de Compuesto (I-6)

[Formula Química 105]



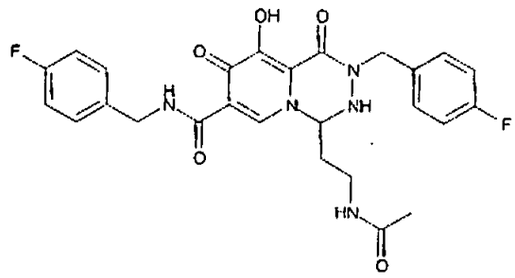
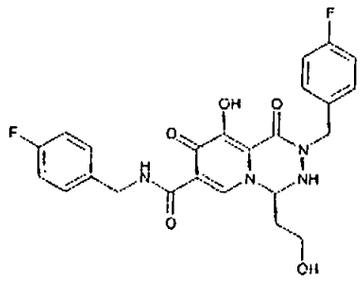
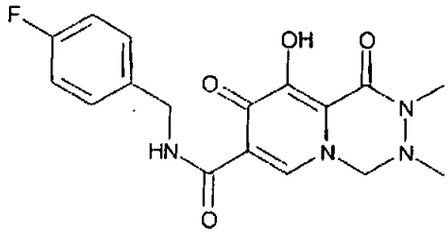
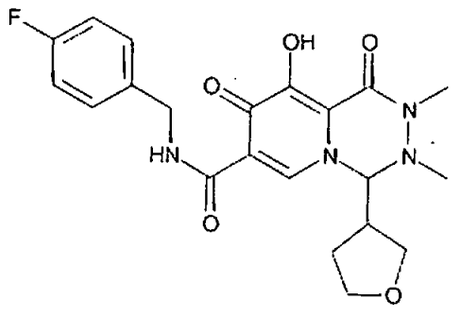
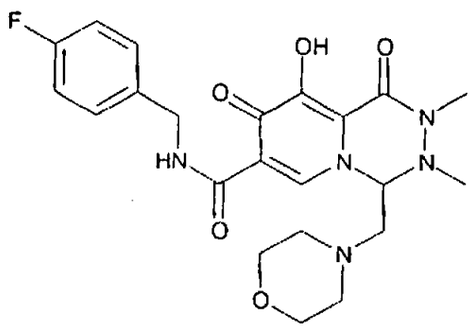
(I-6-1)



(I-6-2)

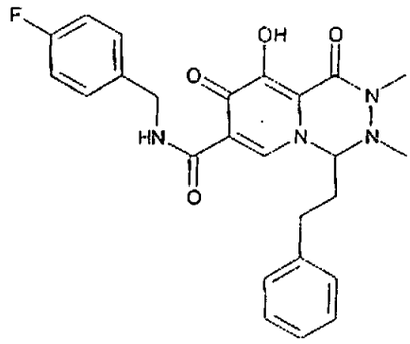
Compuestos específicos son los siguientes. "El No." indica Ejemplo No.

[Formula Química 106]

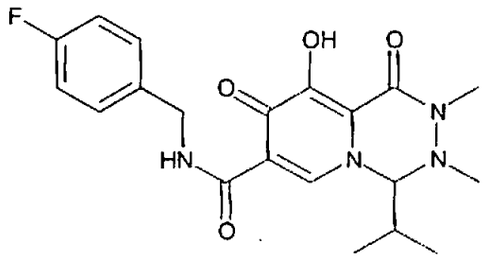
Ej No.	
K-08	
K-07	
K-31	
K-32	
K-33	

[Formula Química 107]

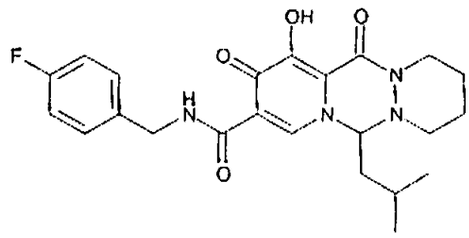
K-34



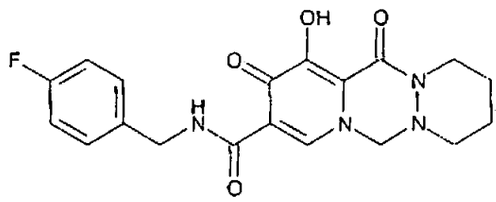
K-35



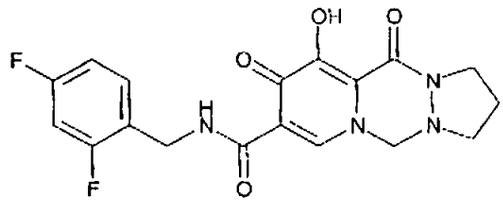
K-09



K-10

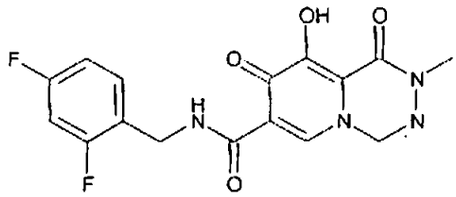


K-11

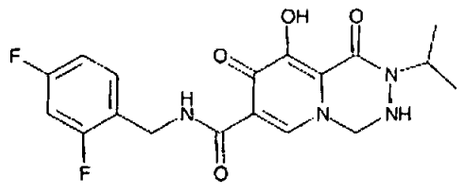


[Formula Química 108]

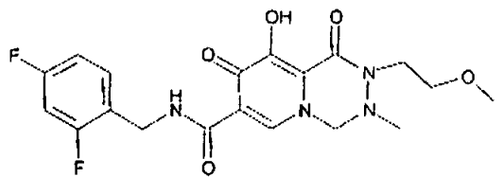
K-36



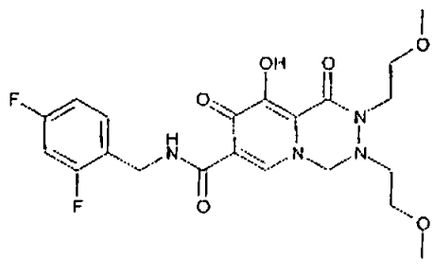
K-12



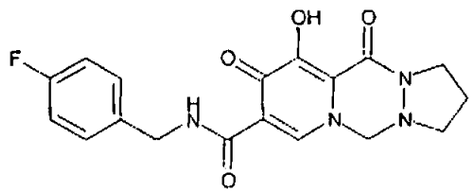
K-13



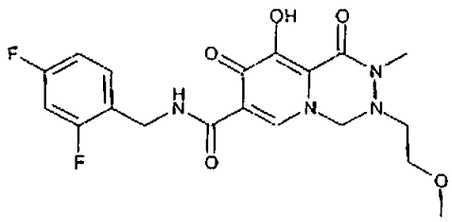
K-14



K-15

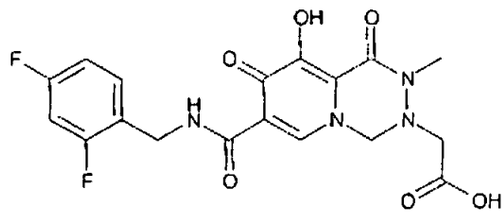


K-37

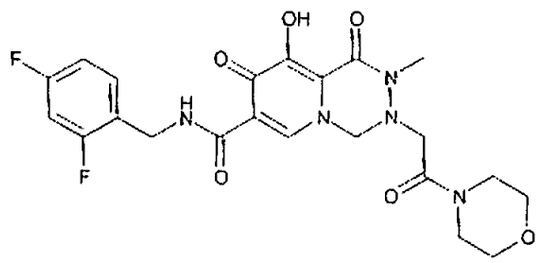


[Formula Química 109]

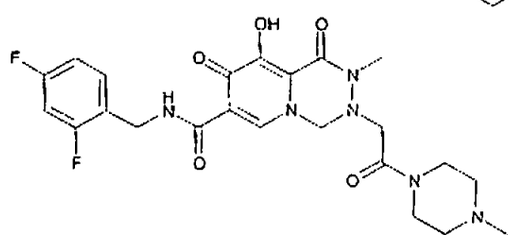
K-16



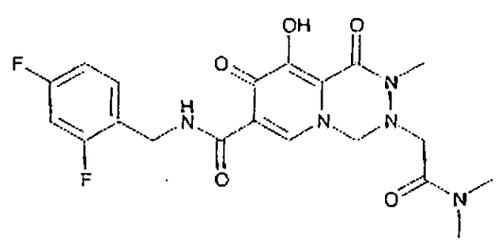
K-17



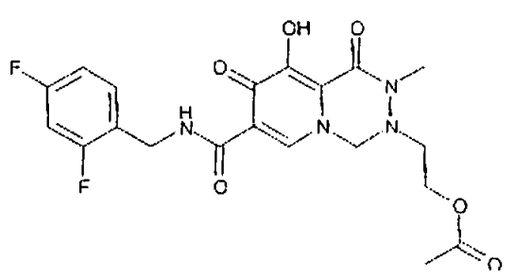
K-19



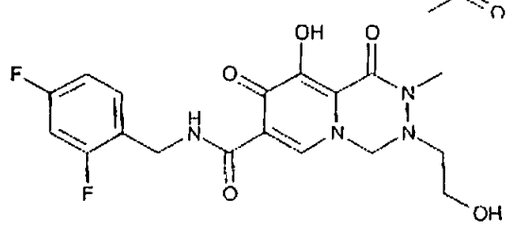
K-18



K-20

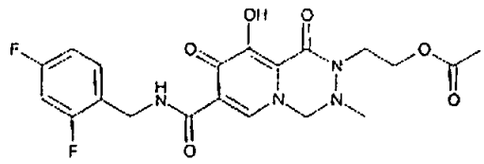


K-21

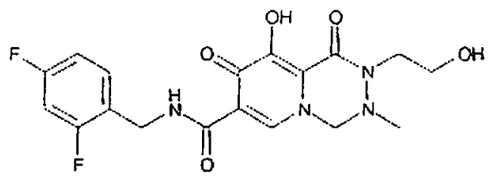


[Formula Química 110]

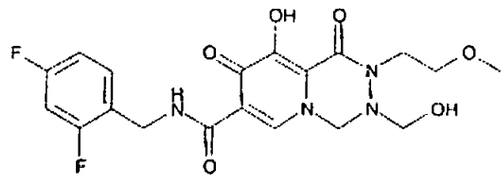
K-22



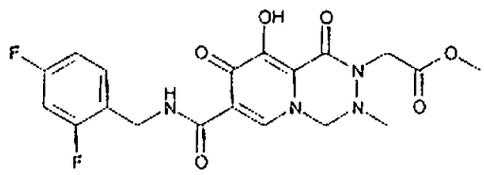
K-23



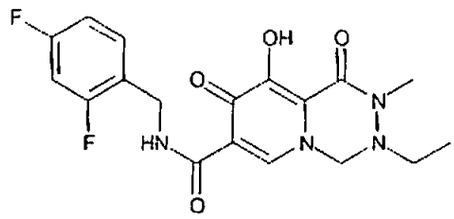
K-24



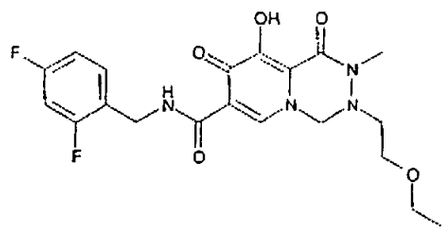
K-25



K-38

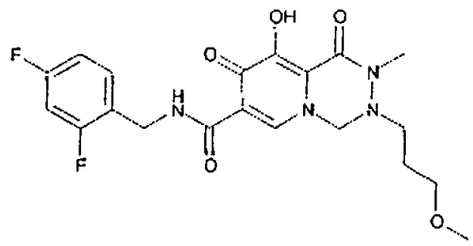


K-26

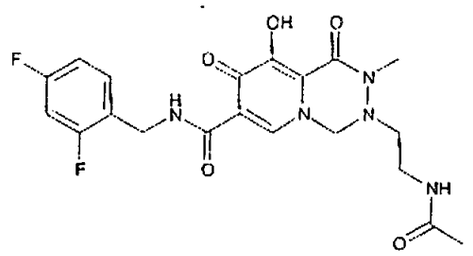


[Formula Química 111]

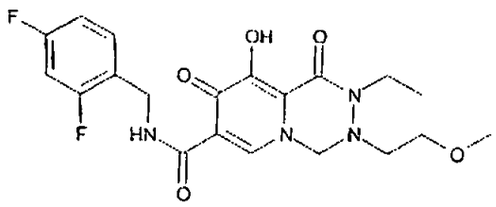
K-27



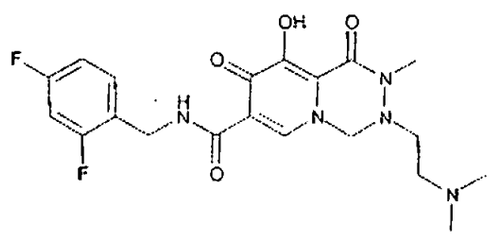
K-28



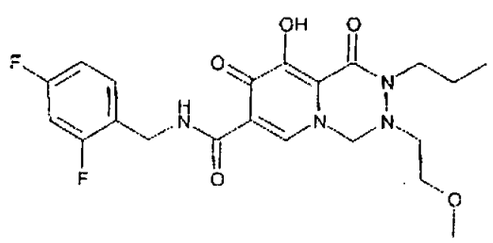
K-39



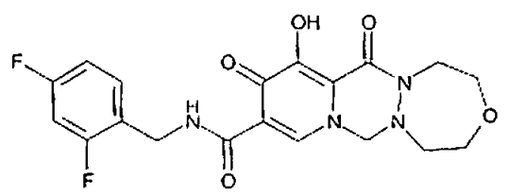
K-29



K-30

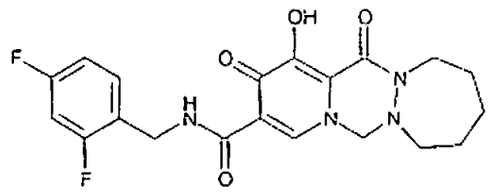


K-40

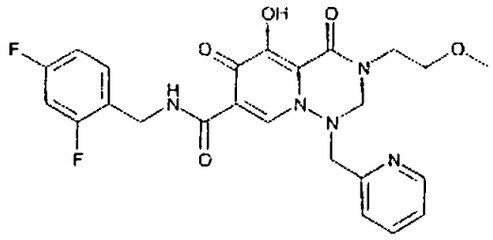


[Formula Química 112]

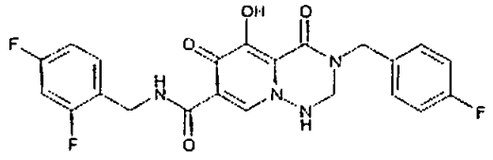
K-41



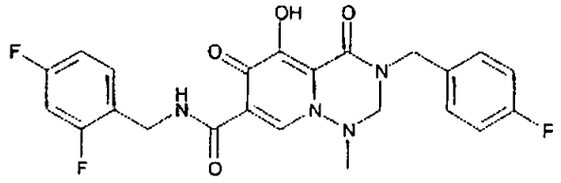
N-01



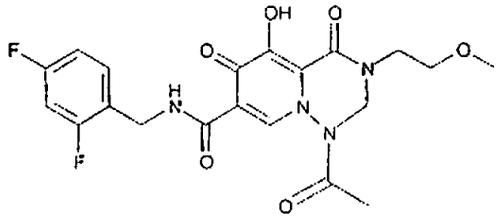
O-02



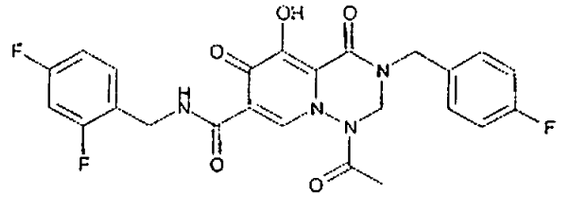
N-02



Q-15

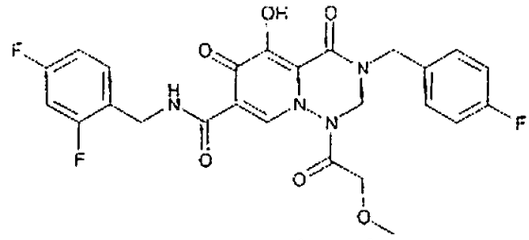


Q-02

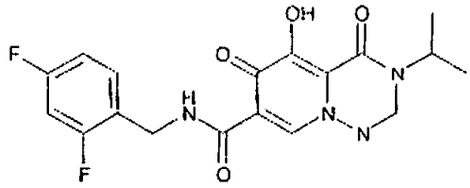


[Formula Química 113]

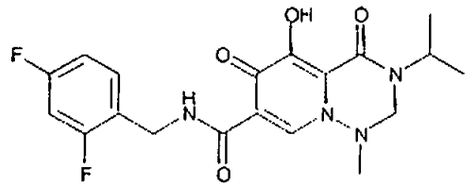
Q-03



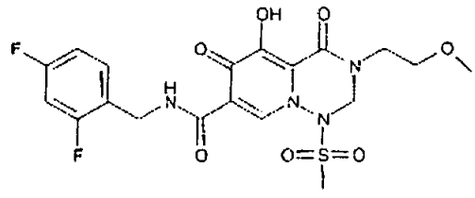
O-03



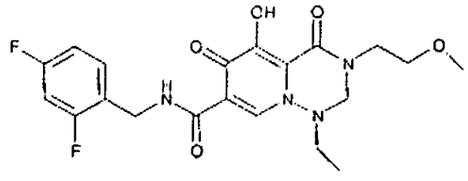
N-03



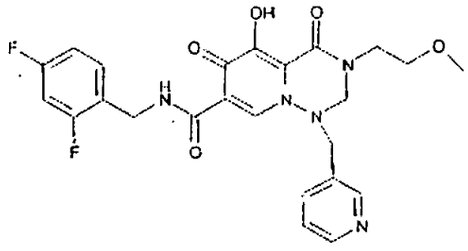
Q-14



N-57

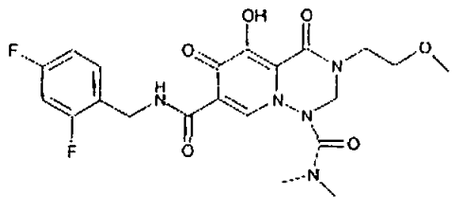


N-56

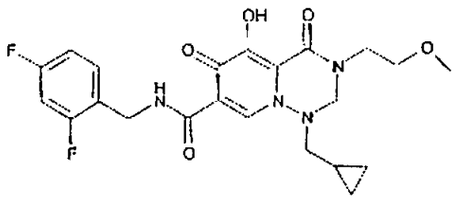


[Formula Química 114]

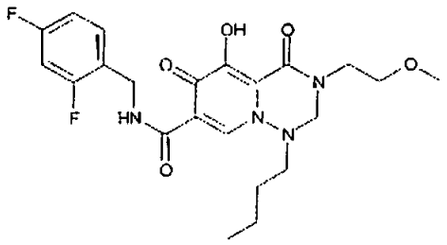
Q-13



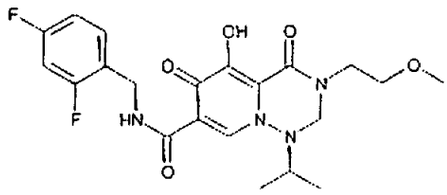
N-55



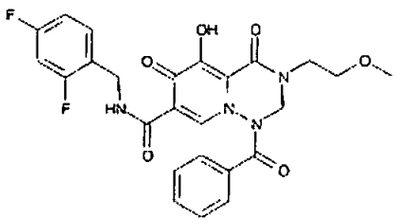
N-24



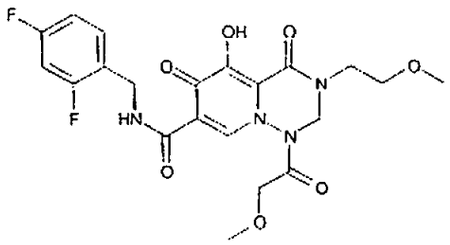
N-25



Q-04

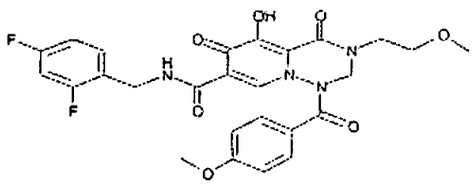


Q-01

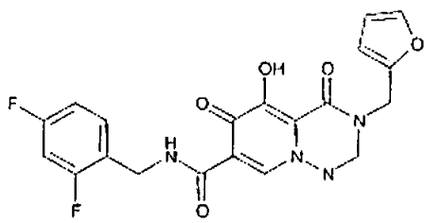


[Formula Química 115]

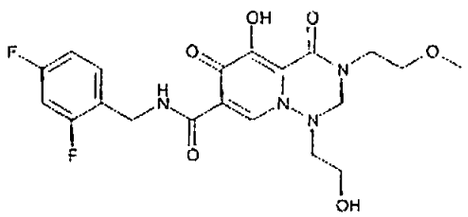
Q-05



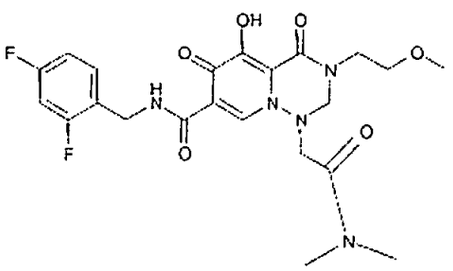
O-04



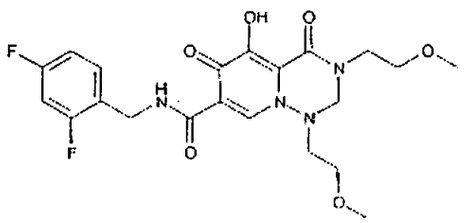
N-54



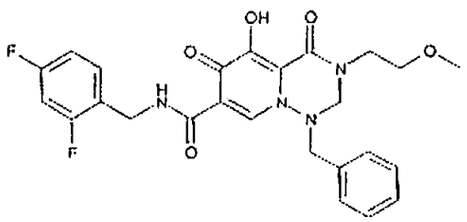
N-53



N-52

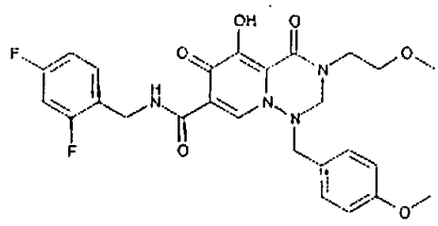


N-51

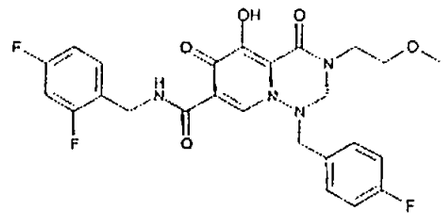


[Formula Química 116]

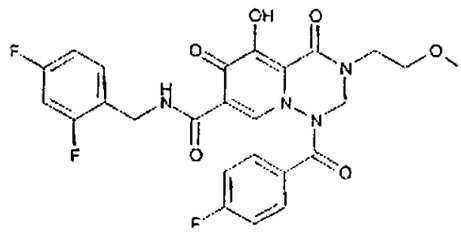
N-50



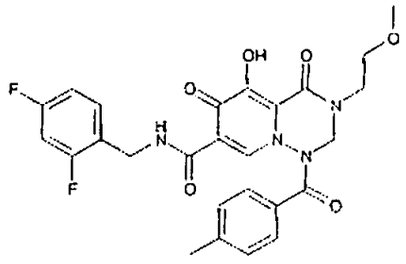
N-49



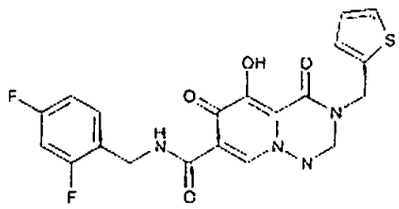
O-06



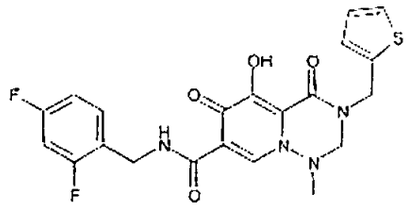
O-07



O-05

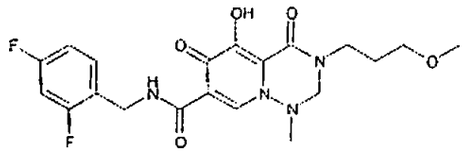


N-04

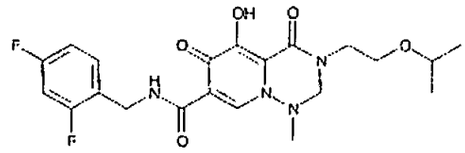


[Formula Química 117]

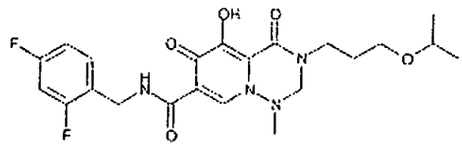
N-05



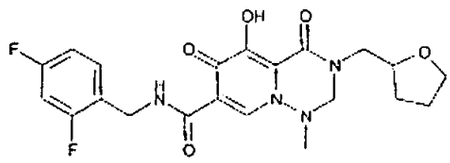
N-07



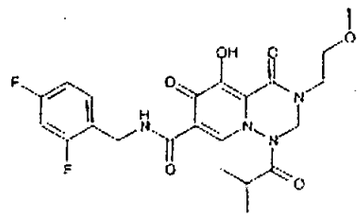
N-08



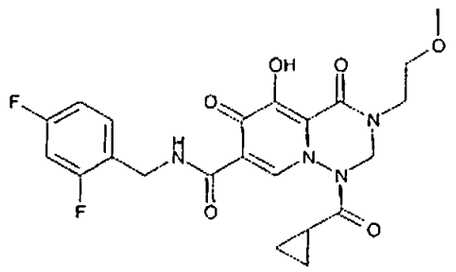
N-06



Q-08

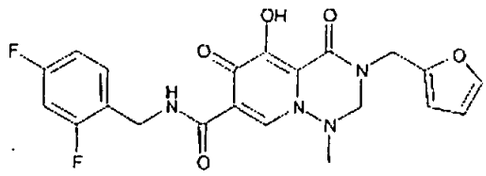


Q-09

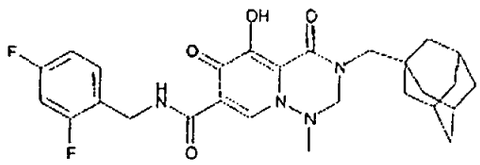


[Formula Química 118]

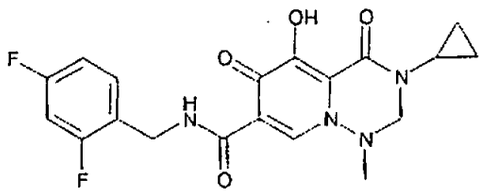
N-09



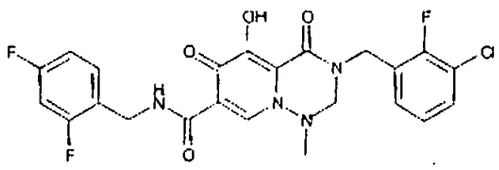
N-10



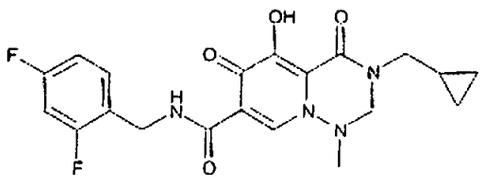
N-11



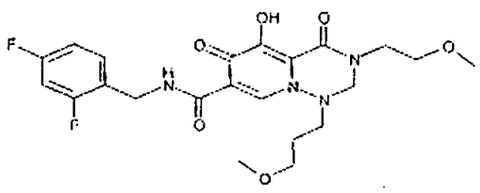
N-12



N-13

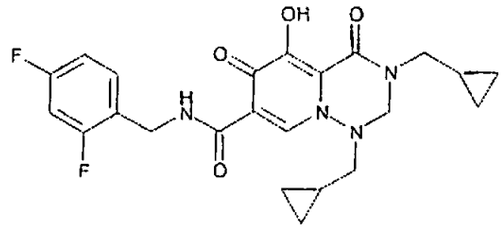


N-26

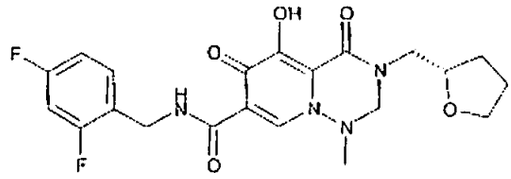


[Formula Química 119]

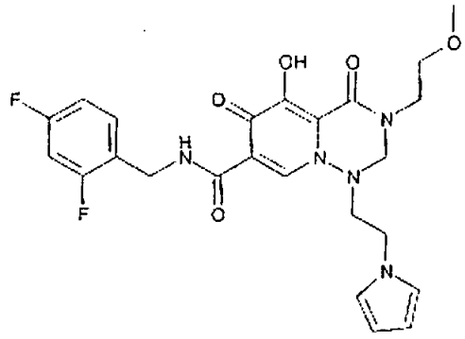
N-14



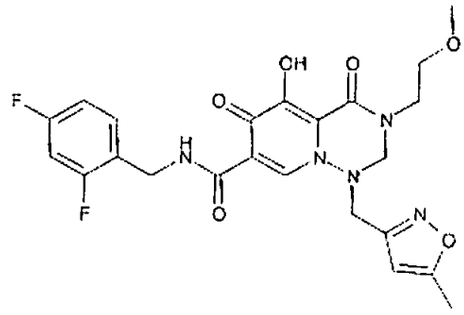
N-15



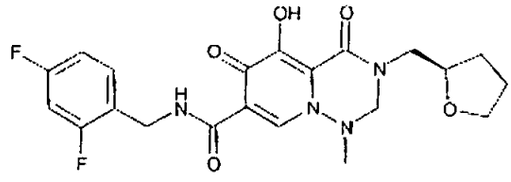
N-27



N-28

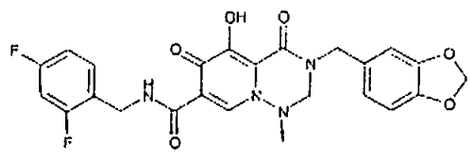


N-16

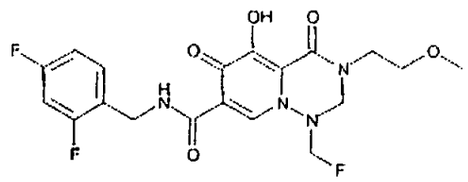


[Formula Química 120]

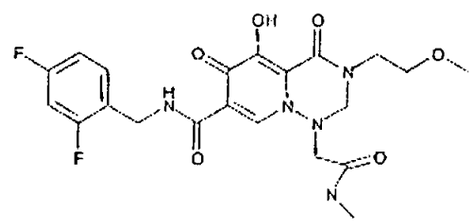
N-17



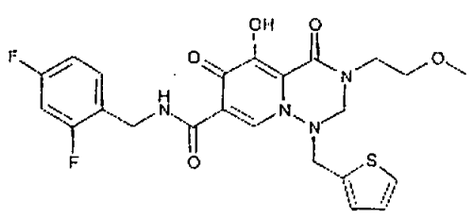
N-48



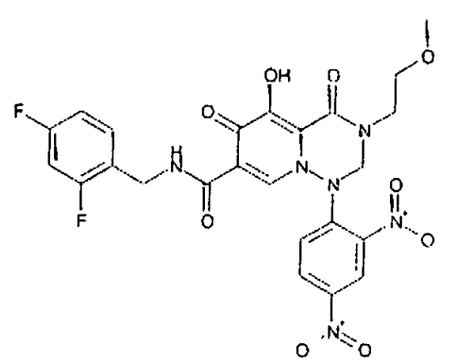
N-47



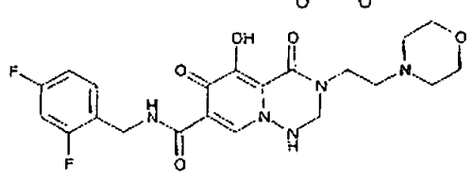
N-46



N-29

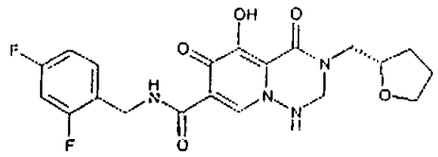


O-07

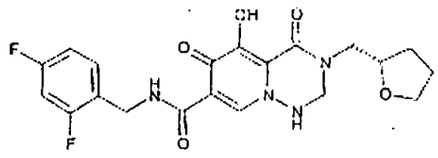


[Formula Química 121]

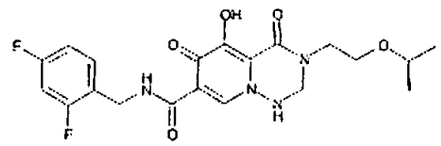
O-06



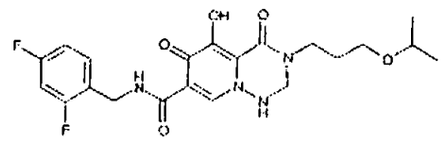
O-08



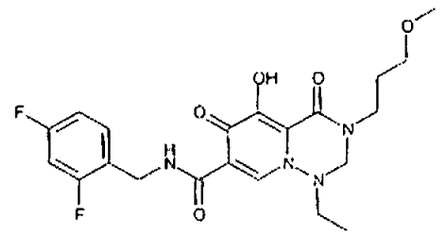
O-09



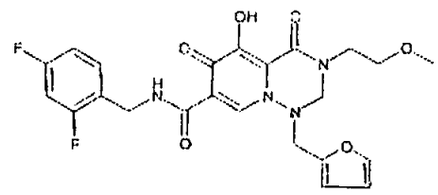
O-10



N-30

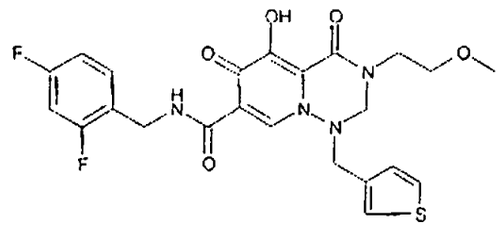


N-45

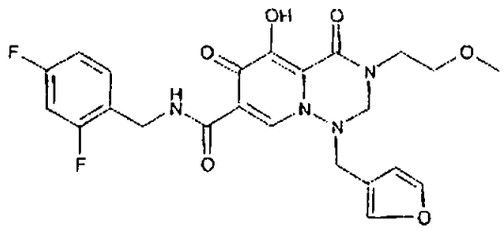


[Formula Química 122]

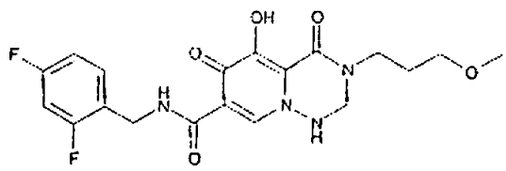
N-44



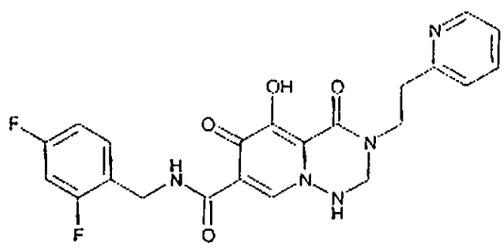
N-43



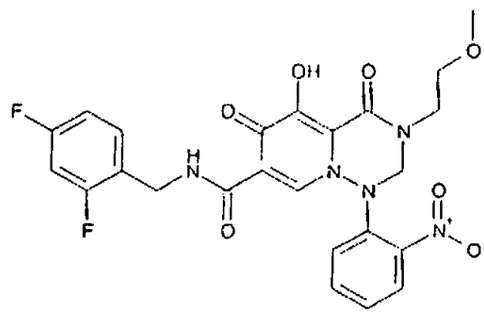
O-11



O-13

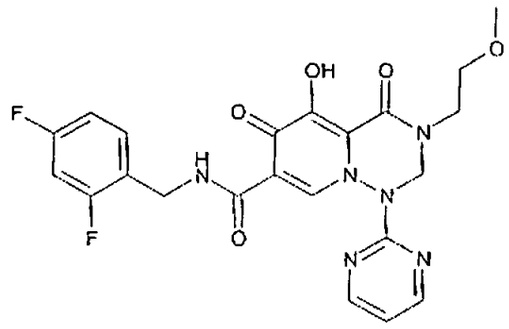


N-31

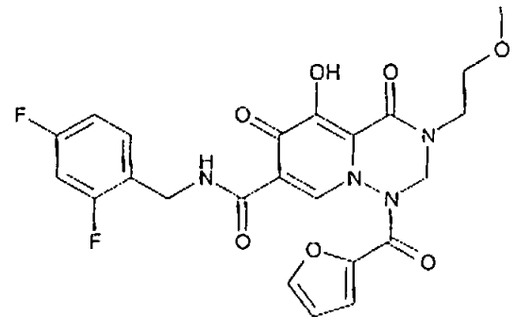


[Formula Química 123]

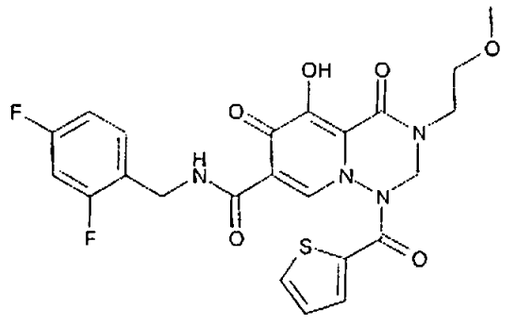
N-32



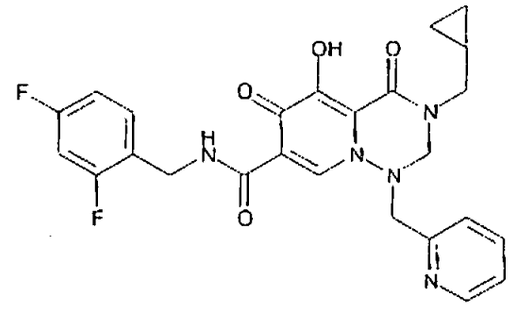
Q-10



Q-11

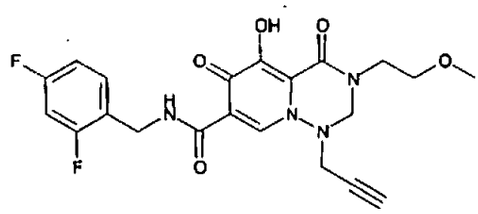


N-33

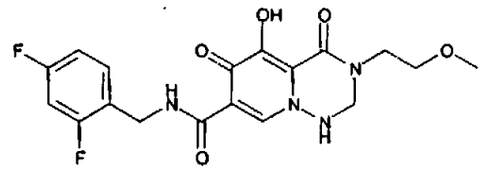


[Formula Química 124]

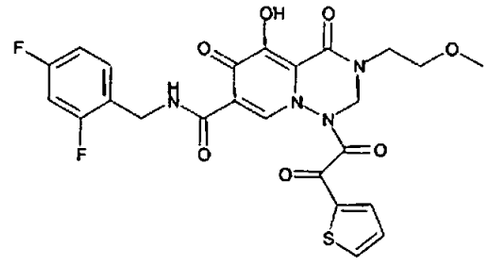
N-42



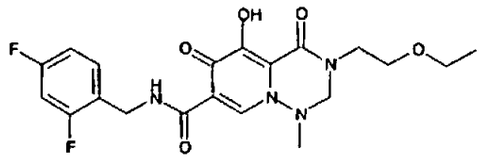
O-01



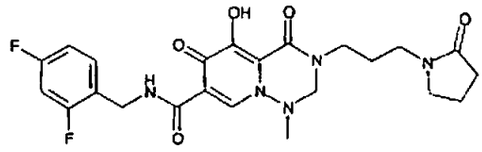
Q-12



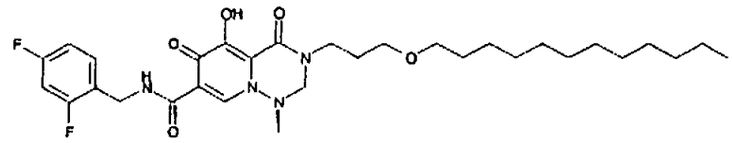
N-18



N-19

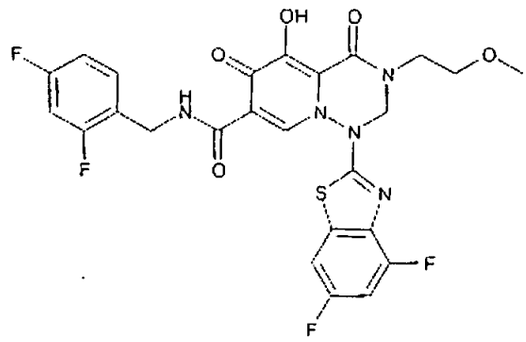


N-20

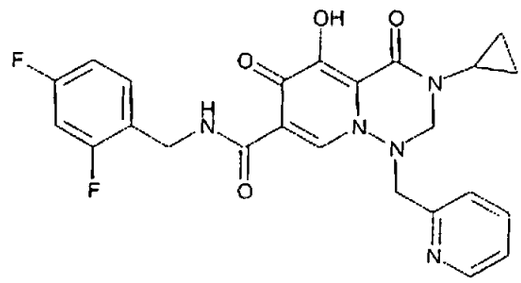


[Formula Química 125]

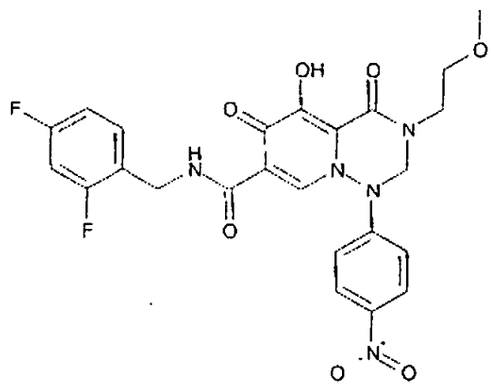
N-41



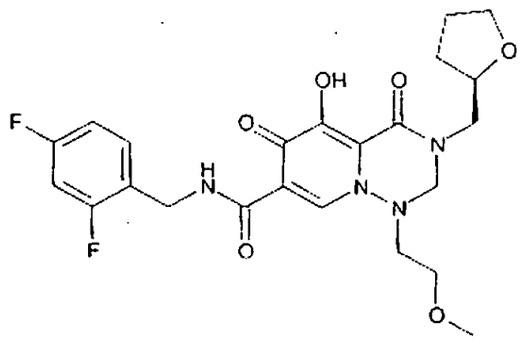
N-34



N-35

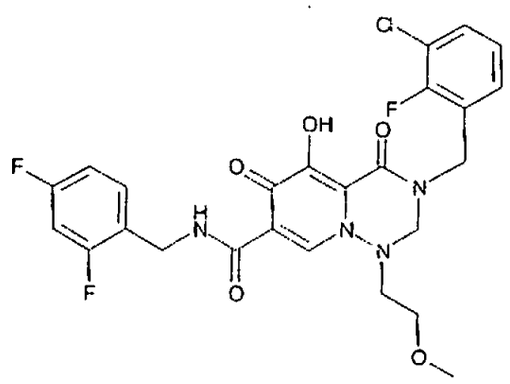


N-36

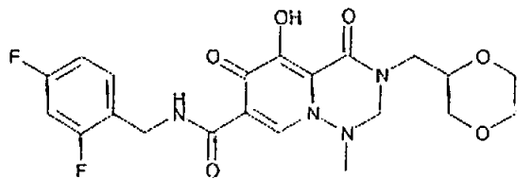


[Formula Química 126]

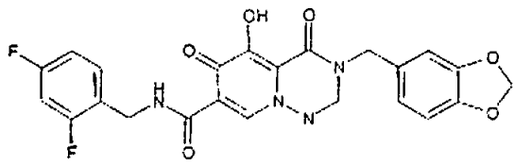
N-37



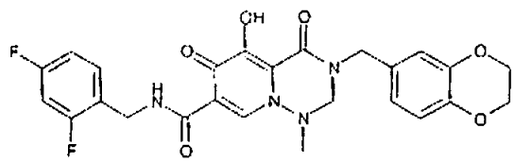
N-21



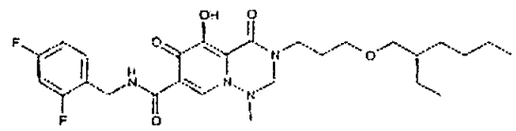
O-12



N-22

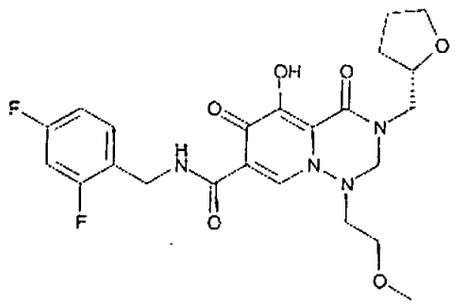


N-23

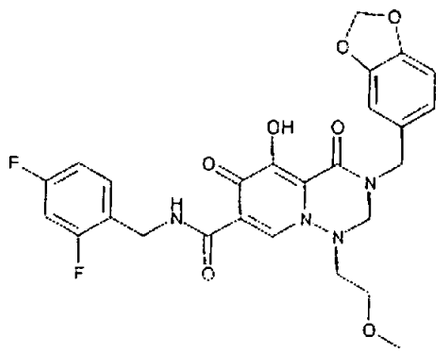


[Formula Química 127]

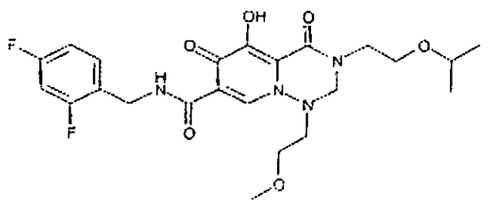
N-38



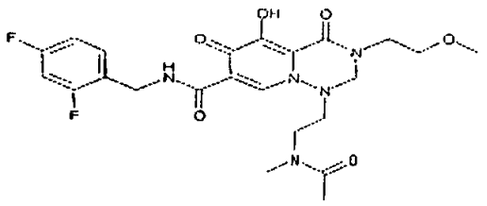
N-39



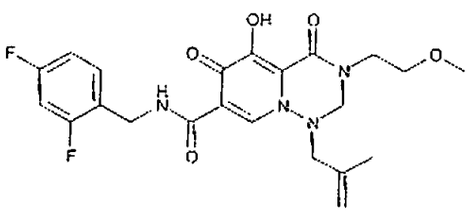
N-40



P-1

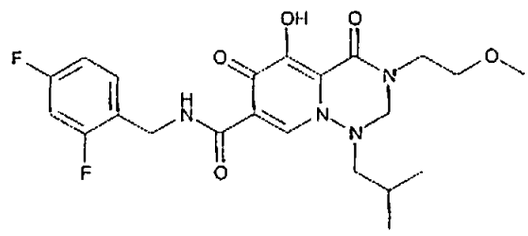


N-59

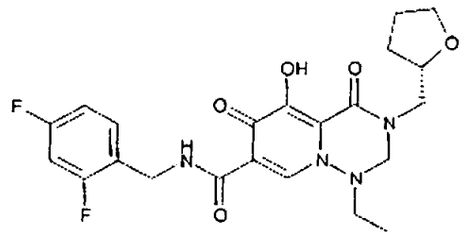


[Formula Química 128]

N-60



N-58



Las propiedades físicas de los compuestos anteriores se muestran a continuación. Los compuestos Ejemplo K-7 a K41 se sintetizaron de acuerdo con la misma manera que el Ejemplo K-1.

Ejemplo K-7)

4-fluoro-bencilamida del ácido 2-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6)δ: 1.68(1H, dd, J=6.6Hz, 12.3Hz), 3.15(2H, m), 4.51(2H, d, J=6.3Hz), 4.55(1H, d, J=14.7Hz), 4.64(1H, s), 4.83(1H, d, J=14.7Hz), 5.47(1H, m), 7.01(1H, d, 2.7Hz), 7.13-7.43(8H, m), 8.34(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.0Hz).

Ejemplo K-8)

4-fluoro-bencilamida del ácido 4-(2-acetilamino-etil)-2-(4-fluoro-bencil)-9-hidroxi-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6)δ: 1.69(2H, m), 1.78(3H, s), 2.87(1H, m), 4.52(1H, s), 4.72(1H, s), 5.42(1H, s), 7.02(1H, s), 7.16-7.43(8H, m), 7.82(1H, s), 8.48(1H, s), 10.40(1H, s), 11.57(1H, s).

Ejemplo K-9)

4-fluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-9-isobutil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,10-hexahidro-4a,8a,9a-triaza-antracen-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6)δ: 0.92(6H, t, J=6.0Hz), 1.46-1.86(7H, m), 2.75-3.08(3H, m), 4.41(1H, m), 4.52(2H, m), 5.56(1H, m), 7.16(2H, t, J=9.0Hz), 7.35(2H, dd, J=6.0Hz, 8.7Hz), 8.39(1H, s), 10.44(1H, t, J=6.0Hz), 11.88(1H, s).

Ejemplo K-10)

4-fluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,10-hexahidro-4a,8a,9a-triaza-antracen-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6)δ: 1.56(2H, m), 1.79(2H, m), 2.94(2H, t, J=4.5Hz), 3.70(2H, m), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 5.38(1H, s), 7.16(2H, t, J=6.0Hz), 7.34(2H, dd, J=5.4Hz, 8.7Hz), 8.40(1H, s), 10.40(1H, t, J=6.0Hz), 11.73(1H, s).

Ejemplo K-11)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,7,9-tetrahidro-1H-3a,4a,9a-triaza-ciclopenta[b]naftalen-6-carboxílico

RMN (DMSO-d_6)δ: 2.19(2H, t, J=6.6Hz), 3.19(2H, t, J=6.0Hz), 7.06(1H, m), 7.25(1H, m), 7.41(1H, m), 8.49(1H, s), 10.37(1H, t, J=5.7Hz), 11.63(1H, s).

Ejemplo K-12)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-isopropil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6)δ: 1.05(6H, t, J=5.4Hz), 4.20-4.43(3H, m), 5.01(1H, d, J=12.6Hz), 5.38(1H, d, J=13.2Hz), 6.01(1H, s), 6.89(1H, m), 7.07(1H, m), 7.23(1H, m), 8.14(1H, s), 10.30(1H, s).

Ejemplo K-13)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-3-metilo-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.61(3H, s), 3.33(3H, s), 3.54(3H, m), 3.98(1H, s), 4.55(1H, s), 5.19(1H, m), 5.38(1H, s), 7.08(1H, m), 7.24(1H, m), 7.42(1H, m), 8.41(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.0Hz), 11.10(1H, s).

Ejemplo K-14)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2,3-bis-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.21(3H, s), 3.26(3H, s), 3.43(7H, m), 4.07(1H, m), 4.55(1H, s), 5.15(1H, d, J=12.6Hz), 5.46(1H, d, J=13.2Hz), 7.07(1H, m), 7.24(1H, m), 7.42(1H, m), 8.39(1H, s), 10.39(1H, t, J=5.4Hz), 10.97(1H, s).

Ejemplo K-15)

4-fluoro-bencilamida del ácido 8-hidroxi-7,9-dioxo-2,3,7,9-tetrahidro-1H-3a,4a,9a-triaza-ciclopenta[b]naftalen-6-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.19(2H, quint, J=7.5Hz), 3.19(2H, t, J=6.6Hz), 3.76(2H, t, J=6.9Hz), 4.52(2H, d, J=6.0Hz), 5.17(2H, s), 7.15(1H, t,

J=9.0Hz), 7.35(2H, dd, J=5.7Hz, 8.7Hz), 8.47(1H, s), 10.35(1H, t, J=5.7Hz), 11.61(1H, s).

Ejemplo K-16)

Ácido [7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-3-il]-acético

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.18(3H, s), 3.70(2H, s), 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 5.42(2H, s), 7.06(1H, m), 7.23(1H, m), 7.40(1H, m), 8.43(1H, s), 10.36(1H, t, J=5.7Hz), 11.10(1H, s).

Ejemplo K-17)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-metil-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.16(3H, s), 3.55(4H, s), 3.84(2H, s), 4.54(2H, d, J=4.5Hz), 5.39(2H, s), 7.07(1H, m), 7.29(1H, m), 7.41(1H, m), 8.35(1H, s), 10.41(1H, t, J=4.5Hz), 11.19(1H, s).

Ejemplo K-18)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.81(3H, s), 2.90(3H, s), 3.16(3H, s), 3.81(2H, s), 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 5.41(2H, s), 7.07(1H, m), 7.25(1H, m), 7.40(1H, m), 8.37(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.3Hz), 11.10(1H, s).

Ejemplo K-19)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-metil-3-[2-(4-metil-piperazin-

1-il)-2-oxo-etil]-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.16(3H, s), 2.25(2H, m), 3.15(3H, s), 3.40(2H, s), 3.81(1H, s), 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 5.38(2H, s), 7.07(1H, m), 7.28(1H, m), 7.41(1H, m), 8.32(1H, s), 10.43(1H, t, J=6.0Hz), 11.08(1H, s).

Ejemplo K-20) ácido acético

2-[7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-3-il]-etil éster

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.11(2H, t, J=6.3Hz), 3.14(3H, s), 3.34(2H, t,J=6.3Hz), 4.07(1H, s), 4.15(1H, s), 4.56(2H, d, J=6.0Hz), 5.42(2H, s), 7.06(1H, m), 7.25(1H, m), 7.41(1H, m), 8.42(1H, s), 10.40(1H, t, J=6.0Hz), 11.04(1H, s).

Ejemplo K-21)

2,4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-3-(2-hidroxietil-etil)-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.90(2H, s), 3.17(3H, s), 3.53(2H, d, J=4.2Hz), 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 4.81(1H, t, J=4.8Hz), 5.37(1H, br s), 5.42(1H, br s), 7.06(1H, m), 7.24(1H, m), 7.42(1H, m), 8.40(1H, s), 10.39(1H, t, J=5.7Hz), 11.10(1H, s).

Ejemplo K-22) Ácido Acético

2-[7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-3-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetra hidro-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-etil éster

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.00(3H, s), 2.61(3H, s), 3.47(1H, m), 4.22(3H, m), 4.55(2H, br s), 5.22(1H, br s), 5.37(1H, br s), 7.06(1H, m), 7.24(1H, m), 7.40(1H, m), 8.40(1H, s), 10.38(1H, t, J=6.3Hz), 11.00(1H, s).

Ejemplo K-23)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-(2-hidroxi-etil)-3-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.61(3H, s), 3.20(1H, br s), 3.62(2H, br s), 3.89(1H, br s), 4.55(2H, d, J=5.4Hz), 4.83(1H, t, J=5.7Hz), 5.27(1H, br s), 5.34(1H, br s), 7.06(1H, m), 7.23(1H, m), 7.42(1H, m), 8.39(1H, s), 10.41(1H, t, J=6.0Hz), 11.22(1H, s).

Ejemplo K-24)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-3-hidroximetil-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.26(3H, s), 3.55(2H, m), 4.15(1H, br s), 4.51(2H, m), 4.53(1H, d, J=6.0Hz), 5.21(1H, br s), 5.57(1H, br s), 6.11(1H, t, J=7.2Hz), 7.05(1H, m), 7.23(1H, m), 7.42(1H, m), 8.35(1H, s), 10.41(1H, t, J=6.0Hz), 11.12(1H, s).

Ejemplo K-25)

Metil éster del ácido [7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-9-hidroxi-3-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-2-il]-acético

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.63(3H, s), 4.28(1H, br s), 4.56(1H, br s), 4.56(1H, d, J=5.7Hz), 5.34(1H, br s), 5.35(1H, br s), 7.07(1H, m), 7.25(1H, m), 7.42(1H, m), 8.41(1H, s), 10.34(1H, t, J=5.7Hz), 10.60(1H, s).

Ejemplo K-26)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2-etoxi-etil)-9-hidoxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetradhidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.09(3H, t, J=6.6Hz), 3.03(2H, br s), 3.37(2H, q, J=6.6Hz), 3.47(2H, s), 4.54(1H, d, J=6.0Hz), 5.36(1H, br s), 5.38(1H, br s), 7.07(1H, m), 7.25(1H, m), 7.41(1H, m), 8.38(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.0Hz), 11.09(1H, br s).

Ejemplo K-27)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetradhidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.72(2H, br s), 2.86(2H, br s), 3.16(3H, s), 3.21(2H, br s), 4.55(1H, d, J=5.7Hz), 5.37(1H, br s), 5.43(1H, br s), 7.06(1H, m), 7.25(1H, m), 7.41(1H, m), 8.50(1H, s), 10.37(1H, t, J=5.7Hz), 11.10(1H, br s).

Ejemplo K-28)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2-acetilamino-etil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetradhidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.80(3H, s), 2.86(2H, t, J=6.6Hz), 3.15(3H, s), 3.21(2H, t, J=6.6Hz), 4.54(2H, d, J=4.8Hz), 5.36(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.24(1H, m), 7.42(1H, m), 7.93(1H, t, J=5.1Hz), 8.42(1H, s), 10.42(1H, t, J=4.8Hz), 11.18(1H, br s).

Ejemplo K-29)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2-dimetilamino-etil)-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.10(6H, s), 2.38(2H, s), 2.85(2H, s), 3.16(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 5.31(1H, br s), 5.45(1H, br s), 7.07(1H, m), 7.25(1H, m), 7.40(1H, m), 8.35(1H, s), 10.46(1H, t, J=5.7Hz), 11.03(1H, br s).

Ejemplo K-30)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-3-(2-etoxi-etil)-1,8-dioxo-2-propil-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.64(2H, m), 3.00(2H, t, J=5.14Hz), 3.07(1H, m), 3.20(3H, s), 3.20(1H, m), 3.42(2H, m), 4.54(2H, s),5.22(1H, d, 12.6Hz), 5.48(1H, d, 12.6Hz), 7.09(1H, m), 7.24(1H, m), 7.40(1H, m), 8.39(1H, s), 10.39(1H, t, J=5.7Hz), 11.13(1H, br s).

Ejemplo K-31)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2,3-dimetil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.72 (3H, s) , 3.26 (3H, s), 4.61 (2H, d, J = 2.7Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.26-7.35 (2H, m) , 8.32 (1H, s), 10.40 (1H, brs) .

Ejemplo K-32)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2,3-dimetil-1,8-dioxo-4-(tetrahidro-furan-3-il)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico (mezcla de diastereómero de ca. 1:1)

RMN-1H (DMSO-d6) δ: 1.60-1.70 (1H, m), 3.15 (3H, d, J = 7.1Hz), 3.14-3.83 (m), 4.49-4.53 (2H, m) 5.40-5.50 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.43 y 8.53(1H, s), 10.30-10.40 (1H, brt), 11.30 (1H, brs).

Ejemplo K-33)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2,3-dimetil-4-morfolin-4-ilmetil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (DMSO-d6) δ: 2.79 (3H, s), 3.27 (3H, s), 4.03-3.66 (m), 4.58 (2H, d, J = 5.71 Hz), 6.09 (1H, s), 7.26-7.16 (2H, m), 7.45-7.36 (2H, m), 8.57 (1H, s), 10.34 (1H, t, J = 6.04 Hz),11.44 (1H, br s).

Ejemplo K-34)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2,3-dimetil-1,8-dioxo-4-fenetil-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN -1H (DMSO-d6) δ: 2.72 (3H, s) , 3.15-3.52 (m), , 4.53 (2H, d, J = 2.7Hz) , 7.11-7.18 (2H, m) , 7.32-7.37 (2H, m) , 8.31 (1H, s) , 8.51 (1H, brs), 10.29 (1H, brs)

Ejemplo K-35)

4-fluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-4-isopropil-2,3-dimetil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (DMSO-d6) δ: 0.70 y 1.02 (cada uno 3H, d, J = 6.2Hz), 2.63 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.25-3.52 (1H, m), 4.51 (2H, m), 5.18 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.12-7.18 (2H, m) , 7.33-7.38 (2H, m), 8.46 (1H, s), 10.30-10.40 (1H, m), 11.27 (1H, brs).

Ejemplo K-36)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (DMSO-d6) δ: 3.18 (3H, s), 4.50-4.70 (3H, m), 5.47 (1H, brs), 6.13 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.19-7.27 (1H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 8.36 (1H, s), 10.41 (1H, t, J = 5.9Hz), 11.26 (1H, brs).

Ejemplo K-37)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 9-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (DMSO-d6) δ: 2.98-3.14 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.46-3.62 (2H, m), 4.64 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.20-5.27 (2H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.26-7.41 (1H, m), 8.26 (1H, s) 10.30-10.40 (1H, brt)

Ejemplo K-38)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-etil-9-hidroxi-2-metil-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN ($CDCl_3$) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.0Hz), 2.85-3.08 (2H, m), 3.31 (3H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.83-5.37 (2H, m), 6.75-6.87 (2H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 8.34 (1H, brs), 10.30-10.45 (1H, m), 11.13-11.31 (1H, m)

Ejemplo K-39)

2,4-fluoro-bencilamida del ácido 2-etil-9-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-d][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.35 (1H, t, J = 7.13 Hz) , 3.28-2.90 (1H, m) , 3.37 (3H, s) , 3.53 (3H, s) , 3.75-3.58 (1H, m) , 4.28-4.08 (1H, m), 4.69 (2H, d, J = 5.88 Hz) , 5.48-5.05 (2H, m) , 6.90-6.80 (2H, m) , 7.47-7.36 (1H, m) , 8.31 (1H, s), 0.50-10.41 (1H, m).

Ejemplo K-40)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-hidroxi-2,11-dioxo-2,6,7,9,10,11-hexahidro-8-oxa-4a,5a,10a-triaza-ciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.41 (2H, br s), 3.82 (2H, br s), 4.12 (2H, br s), 4.55 (2H, br s), 4.64 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.95 (1H, br s), 5.32 (1H, br s),

6.75-6.83 (2H, m), 7.31-7.41 (1H, m), 10.39 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 11.31 (1H, br s).

Ejemplo K-41)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-hidroxi-2,11-dioxo-2,7,8,9,10,11-hexahidro-6H-4a,5a,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

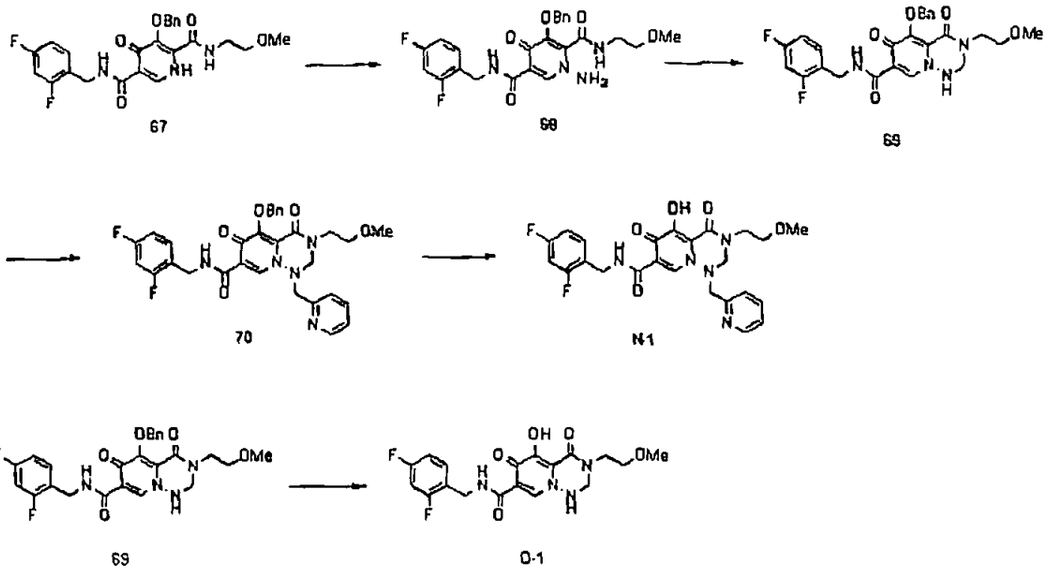
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.68 (1H, br s), 1.91 (4H, br s), 2.92 (1H, br s), 3.00 (1H, br s), 3.21 (1H, br s), 4.39 (1H, br s), 4.63 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.82 (1H, br s), 5.22 (1H, br s), 6.79-6.82 (2H, m), 7.27-7.40 (1H, m), 8.30 (1H, s), 10.40 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 11.39 (1H, br s).

Ejemplo N-1)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

O-1) 2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

[Formula Química 129]



1) Usando el Compuesto 67 sintetizado de acuerdo con el método de síntesis del Compuesto 65, el Compuesto 68 fue sintetizado mediante el siguiente procedimiento.

A una solución del Compuesto 67 (23.3 g, 49.4 mmol) en DMF (230 ml) se le agregó carbonato de potasio (13.7 g, 98.8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos. Luego, se agregó O-(2,4-dinitrofenil)-hidroxilamina (10.8 g, 54.4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. A la solución de reacción se le agregó agua, esto se extrajo acetato de etilo, y se secó con sulfato de sodio. El solvente fue destilado, y el cristal resultante se lavó con dietil éter para obtener 21.7 g (rendimiento 90%) de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-amino-3-benciloxi-5-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 68.

RMN ($CDCl_3$) δ: 3.25 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.48 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.60 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.60 (2H, br s), 5.27 (3H, s), 6.74-6.84 (2H, m), 7.34-7.43 (6H, m), 7.77 (1H, br s), 9.37 (1H, br s), 10. 38 (1H, t, J = 4.8

Hz).

2) A una solución del Compuesto 68 (10 g, 20.6 mmol) en tolueno (300 ml) se le agregó paraformaldehído (790 mg, 26.3 mmol) y ácido acético (3.16 g, 52.6 mmol), y la mezcla se calentó y agitó a 80°C por 40 minutos. Después de enfriamiento, el solvente fue destilado. Adicinalmente, el residuo no purificado se disolvió en DMF (500 ml), y se agregó carbonato de cesio (25.7 g, 78.9 mmol) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación por 30 minutos. A la solución de reacción se le agregó agua, y esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de sodio. El solvente fue destilado, y el cristal resultante se lavó con dietil éter para obtener 9.85 g (rendimiento 96%) de 5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-2,3-dihidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-4,6-diona 69.
RMN ($CDCl_3$) δ: 3.34 (3H, s), 3.55 (2H, t, *J* = 4.7 Hz), 3.62 (2H, t, *J* = 4.7 Hz), 4.51 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 4.62 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 5.29 (2H, s), 5.88 (1H, br s), 6.76-6.86 (2H, m), 7.29-7.42 (4H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 8.51 (1H, s) 10.41 (1H, t, *J* = 5.9 Hz).

3) De acuerdo con el método de síntesis del Compuesto 15, se obtuvo el compuesto 5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-1-piridin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-4,6-diona 70 (76.3 mg, 89%) a partir del Compuesto 69 (72.2 g).
RMN ($CDCl_3$) δ: 3.28 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.80 (2H, br s), 3.30 (2H, br s), 4.61 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.69 (2H, br s), 5.35 (1H, br s), 6.76-6.86 (2H, m), 7.29-7.39 (7H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 7.74 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 7.7 Hz), 8.32 (1H, s), 8.62 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 10.38 (1H, t, *J* = 6.0 Hz).

4) De acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo A-1, se obtuvo el Ejemplo N-1 (44.3 mg, 69%) a partir del Compuesto 70 (76.3 mg).
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.32 (3H, s), 3.64 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.79 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 4.59 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.88 (2H, br s), 6.75-6.84 (2H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 7.84 (1H, dd, *J* = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.63 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 10.28 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 11.67 (1H, br s).

5) De acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo A-1, se obtuvo el Ejemplo O-1 (54.3 mg, 66%) a partir del Compuesto 69 (100 g).
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.37 (3H, s), 3.59 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.70 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 4.62 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.72 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.91 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 6.76-6.84 (2H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.29 (1H, t, *J* = 6.0 Hz).

De acuerdo con la misma manera que la del Ejemplo N-1, se sintetizaron los siguientes Compuestos Ejemplo N-2 a N-57.

Ejemplo N-2)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 2.71(3H, s), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 4.68(2H, s), 4.80(2H, br s), 7.02-7.48(7H, m), 8.24(1H, s), 10.34(1H, t, J=5.7Hz), 11.58(1H, br s).

Ejemplo N-3)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-isopropil-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.19(6H, d, J=6.9Hz), 2.83(3H, s), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 4.66(1H, m), 4.79(2H, s), 7.07(1H, m), 7.27(1H, m), 7.40(1H, m), 8.28(1H, s), 10.37(1H, t, J=5.7Hz), 11.94(1H, br s).

Ejemplo N-4)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.67(3H, s), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 4.87(4H, br s), 7.00-7.50(5H, m), 7.52(1H, d, J=1.5Hz), 8.27(1H, s), 10.28(1H, t, J=5.7Hz), 11.40(1H, br s).

Ejemplo N-5)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.82(2H, quint, J=6.6Hz), 2.86(3H, s), 3.24(3H, s), 3.40(2H, t, J=6.0Hz), 3.52(2H, t, J=7.5Hz), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.80(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.23(1H, m), 7.36(1H, m), 8.26(1H, s), 10.35(1H, t, J=5.4Hz), 11.79(1H, br s).

Ejemplo N-6)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.54-1.97(4H, m), 2.88(3H, s), 3.49(1H, dd, J=7.8Hz, 14.4Hz), 3.68(2H, m), 3.79(1H, dd, J=8.1Hz, 15.0Hz), 4.07(1H, m), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.84(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.26(1H, m), 7.36(1H, m), 8.26(1H, s), 10.35(1H, t, J=6.0Hz), 11.69(1H, br s).

Ejemplo N-7)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.06(6H, d, J=6.0Hz), 2.88(3H, s), 3.37(1H, m), 3.60(4H, m), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.82(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.23(1H, m), 7.41(1H, m), 8.28(1H, s), 10.33(1H, t, J=5.7Hz), 11.74(1H, br s).

Ejemplo N-8)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxi-propil)-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.07(6H, d, J=6.0Hz), 1.81(2H, m), 2.87(3H, s), 3.38(1H, m), 3.43(2H, t, J=6.0Hz), 3.53(2H, t, J=6.3Hz), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.81(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.23(1H, m), 7.39(1H, m), 8.27(1H, s), 10.35(1H, t, J=6.0Hz), 11.84(1H, br s).

Ejemplo N-9)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.70(3H, s), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.74(1H, s), 4.83(2H, br s), 6.45(1H, d, J=3.0Hz), 6.50(1H, d, J=2.4Hz), 7.06(1H, m), 7.21(1H, m), 7.44(1H, m), 7.61(s, 1H), 8.28(1H, s), 10.29(1H, t, J=6.0Hz), 11.50(1H, br s).

Ejemplo N-10)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-adamantan-1-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.52(8H, m), 1.94(3H, br s), 2.88(3H, s), 3.28(2H, br s),

4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.84(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.24(1H, m), 7.38(1H, m), 8.24(1H, s), 10.38(1H, t, J=6.0Hz), 11.71(1H, br s).

Ejemplo N-11)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-ciclopropil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.81(4H, m), 2.80(1H, m), 2.81(3H, s), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 4.72(2H, br s), 7.05(1H, m), 7.23(1H, m), 7.39(1H, m), 8.26(1H, s), 10.34(1H, t, J=6.0Hz), 11.87(1H, br s).

Ejemplo N-12)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.81(3H, s), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.80(2H, s), 4.88(2H, br s), 7.03-7.59(6H, m), 8.31(1H, s), 10.28(1H, t, J=65.7Hz), 11.46(1H, br s).

Ejemplo N-13)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-ciclopropilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.33(2H, d, J=4.8Hz), 0.51(2H, d, J=6.6Hz), 1.12(1H, m), 2.89(3H, s), 3.36(2H, d, J=7.2Hz), 4.53(2H, d, J=5.4Hz), 4.88(2H, br s), 7.09(1H, m), 7.23(1H, m), 7.41(1H, m), 8.28(1H, s), 10.34(1H, t, J=5.7Hz), 11.76(1H, br s).

Ejemplo N-14)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1,3-bis-ciclopropilmetil-5-hidroxi-4,6-

dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 0.31-1.09(6H, m), 3.33(4H, br s), 4.54(2H, d, J=5.4Hz), 4.97(2H, br s), 7.08(1H, m), 7.22(1H, m), 7.39(1H, m), 8.31(1H, s), 10.34(1H, t, J=5.1Hz), 11.80(1H, br s).

Ejemplo N-15)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 1.56-1.90(4H, m), 3.44-4.07(5H, m), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.82(2H, br s), 7.09(1H, m), 7.28(1H, m), 7.41(1H, m), 8.23(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.0Hz), 11.71(1H, br s).

Ejemplo N-16)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 1.54-1.97(4H, m), 2.88(3H, s), 3.49(1H, dd, J=7.8Hz, 14.4Hz), 3.68(2H, m), 3.79(1H, dd, J=8.1Hz, 15.0Hz), 4.07(1H, m), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.84(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.26(1H, m), 7.36(1H, m), 8.26(1H, s), 10.35(1H, t, J=6.0Hz), 11.69(1H, br s).

Ejemplo N-17)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 2.71(3H, s), 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 4.60(2H, s), 4.77(2H, br s), 6.00(2H, s), 6.90(2H, s), 6.98(1H, s), 7.05(1H, m), 7.28(1H, m),

7.40(1H, m), 8.22(1H, s), 10.37(1H, t, J=5.7Hz), 11.65(1H, br s).

Ejemplo N-18)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2-etoxi-etil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.10(3H, t, J=6,9Hz), 2.88(3H, s), 3.46(2H, q, J=6.6Hz), 3.60(2H, d, J=4.8Hz), 3.66(2H, br s), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 4.83(2H, br s), 7.05(1H, m), 7.24(1H, m), 7.41(1H, m), 8.31(1H, s), 10.31(1H, t, J=5.7Hz), 11.72(1H, br s).

Ejemplo N-19)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.79(2H, m), 1.93(2H, m), 2.22(2H, t, J=8.1Hz), 2.90(3H, s), 3.23(2H, t, J=6.6Hz), 3.42(4H, m), 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 4.84(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.21(1H, m), 7.41(1H, m), 8.32(1H, s), 10.32(1H, t, J=5.7Hz), 11.76(1H, br s).

Ejemplo N-20)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(3-dodeciloxi-propil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.85(3H, t, J=6.3Hz), 1.22(20H, br s), 1.44(2H, m), 1.82(2H, m), 2.88(3H, s), 3.39(2H, t, J=6.0Hz), 3.54(2H, t, J=5.7Hz), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.82(2H, br s), 7.07(1H, m), 7.25(1H, m), 7.41(1H, m), 8.31(1H, s), 10.32(1H, t, J=6.0Hz), 11.85(1H, br s).

Ejemplo N-21)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.89(3H, s), 3.25-3.81(9H, m), 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 4.84(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.27(1H, m), 7.42(1H, m), 8.31(1H, s), 10.31(1H, t, J=6.0Hz), 11.64(1H, br s).

Ejemplo N-22)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.72(3H, s), 4.23(4H, s), 4.54(2H, m), 4.55(2H, s), 4.78(1H, br s), 6.78-7.41(6H, m), 8.25(1H, s), 10.35(1H, s), 11.66(1H, br s).

Ejemplo N-23)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-[3-(2-etil-hexiloxi)-propil]-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.82-1.40(17H, m), 1.82(2H, m), 2.88(3H, s), 3.24(2H, d, 5.7Hz), 3.41(2H, t, J=6.0Hz), 3.54(2H, t, J=7.2Hz), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 4.82(2H, br s), 7.06(1H, m), 7.25(1H, m), 7.41(1H, m), 8.31(1H, s), 10.32(1H, t, J=5.7Hz), 11.85(1H, br s).

Ejemplo N-24)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-butil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazine-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.39 Hz), 1.79-1.34 (4H, m), 3.14-3.00 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.83-3.62 (4H, m), 4.69 (2.2H, d, J = 6.21 Hz),

4.95-4.71 (1H, m), 6.92-6.79 (1H, m), 7.49-7.37 (1H, m), 8.51 (1H, s), 10.47 (1H, brt, J = 6.21 Hz), 11.82-11.53 (1H, brs)

Ejemplo N-25)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-isopropil-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.01 (6H, brm), 3.38 (3H, s), 3.48 (1H, s), 3.68-3.61 (2H, m), 3.76-3.70 (2H, m), 4.67 (2H, d, J = 6.88 Hz), 4.91-4.83 (2H, m), 6.90-6.77 (2H, m), 7.46-7.35 (1H, m), 8.44 (1.4H, s), 10.40 (1H, brt, J = 6.88 Hz), 11.58 (1H, brs)

Ejemplo N-26)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.79 (2H, br s), 3.19 (1H, br s), 3.35 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.47 (2H, t, J = 5.77 Hz), 3.65 (2H, t, J = 4.53 Hz), 3.74 (2H, br s), 4.66 (2H, d, J = 5.77 Hz), 4.94-4.70 (2H, m), 6.91-6.76 (2H, m), 7.45-7.34 (1H, m), 8.46 (1H, s), 10.39 (1H, br s), 11.77-11.46 (1H, m)

Ejemplo N-27)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-(3-pirrol-1-il-propil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.97 (2H, br s), 2.96 (2H, t, J = 7.22 Hz), 3.32 (3H, s), 3.73-3.57 (4H, m), 4.06 (2H, br s), 4.67 (2H, d, J = 4.20 Hz), 5.03-4.60 (2H, m), 6.19 (2H, t, J = 2.0 Hz), 6.65 (2H, t, J = 2.0 Hz), 6.91-6.79 (2H, m), 7.47-7.34 (1H, m), 8.46 (1H, s), 10.43-10.31 (1H, m), 11.68-11.47 (1H, m)

Ejemplo N-28)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.50 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.87-3.60 (6H, m), 4.27 (1H, br s), 4.66 (2H, d, J = 6.04 Hz), 4.77 (1H, br s), 6.13 (1H, s), 6.92-6.75 (2H, m), 7.49-7.32 (2H, m), 8.45 (1H, s), 10.37 (1H, br s), 11.69 (1H, br s)

Ejemplo N-29)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-(2,4-dinitrofenil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (DMSO-d6) δ: 3.22 (2H, br s), 3.36 (3H, s), 3.60 (2H, br s), 4.55 (2H, d, J = 9.40 Hz), 5.41 (2H, br s), 7.12-7.03 (1H, m), 7.26 (1H, d, J = 9.74 Hz), 7.31-7.21 (1H, m), 7.49-7.36 (1H, m), 8.47-8.38 (1H, m), 8.49 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 9.74 Hz), 10.23-10.20 (1H, m), 11.56 (1H, br s)

Ejemplo N-30)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-etil-5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, t, J = 7.60 Hz) , 1.99-1.91 (2H, m) , 3.13 (2H, q, J = 15.19, 7.60 Hz) , 3.35 (3H, s) , 3.49 (2H, t, J = 5.62 Hz) , 3.66 (2H, t, J = 7.22 Hz) , 4.67 (2H, d, J = 7.72 Hz) , 8.49 (1H, s) , 10.41 (1H, br s), 11.73 (1H, br s)

Ejemplo N-31)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etilo)-1-(2-nitro-

fenil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.94 (3H, s), 3.39-3.32 (2H, m), 3.66 (2H, br s), 4.62 (2H, d, J = 6.21 Hz), 6.87-6.77 (3H, m), 7.41-7.31 (1H, m), 7.48 (1H, dt, J = 10.63, 3.99 Hz), 7.60 (1H, td, J = 7.76, 1.62 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.14, 1.59 Hz), 8.42 (1H, s), 10.26 (1H, t, J = 6.21 Hz)

Ejemplo N-32)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-pirimidin-2-il-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.39 (3H, s), 3.72-3.41 (3H, m), 4.14-4.01 (2H, m), 4.71 (2H, d, J = 5.37 Hz), 5.25 (1H, d, J = 13.60 Hz), 6.15 (1H, d, J = 13.60 Hz), 6.92-6.81 (2H, m), 7.13 (1H, t, J = 4.11 Hz), 7.50-7.40 (1H, m), 8.57 (2H, d, J = 4.11 Hz), 8.60 (1H, s), 10.51-10.37 (1H, m), 11.49 (1H, br s)

Ejemplo N-33)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-ciclopropilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 0.42-0.33 (2H, m), 0.70-0.60 (2H, m), 1.22-1.02 (1H, m), 3.54 (2H, d, J = 7.05 Hz), 4.41 (2H, br s), 4.65 (2H, d, J = 6.29 Hz), 4.93 (2H, br s), 6.90-6.79 (2H, m), 7.46-7.33 (3H, m), 7.84 (1H, td, J = 7.76, 1.79 Hz), 8.34 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.87 Hz), 10.36 (1H, t, J = 6.29 Hz), 11.83 (1H, br s)

Ejemplo N-34)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-ciclopropil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.07-0.94 (4H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 4.24 (2H, s),

4.64 (2H, d, J = 6.21 Hz), 4.74 (2H, br s), 6.91-6.77 (2H, m), 7.46-7.32 (3H, m), 7.80 (1H, td, J = 7.68, 1.73 Hz), 8.38 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 5.87 Hz), 10.36 (1H, t, J = 5.71 Hz), 12.06-11.70 (1H, m)

Ejemplo N-35)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(4-nitro-fenil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (DMSO-d6) δ: 3.07 (3H, s), 3.37-3.30 (2H, m), 3.56 (2H, br s), 4.58 (1H, d, J = 5.87 Hz), 5.84-5.41 (2H, m), 7.15-7.07 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 10.24 Hz), 7.36-7.24 (1H, m), 7.52-7.42 (1H, m), 8.24 (2H, d, J = 9.40 Hz), 8.35 (1H, s), 10.37-10.21 (1H, m), 11.63-11.34 (1H, m)

Ejemplo N-36)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.14-1.92 (4H, m), 3.35-3.15 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.63-3.48 (2H, m), 3.95-3.73 (2H, m), 4.19-3.98 (2H, m), 4.67 (1H, d, J = 5.54 Hz), 4.84 (1H, br s), 4.98 (1H, br s), 6.91-6.77 (1H, m), 7.47-7.32 (1H, m), 8.54 (1H, s), 10.46-10.36 (1H, m), 11.91-11.45 (1H, m)

Ejemplo N-37)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.24-3.01 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.55-3.49 (2H, m), 4.66 (2H, d, J = 7.22 Hz), 4.81 (2H, br s), 4.85 (2H, br s), 6.89-6.77 (3H, m),

7.20-7.13 (1H, m), 7.49-7.32 (2H, m), 8.51 (1H, s), 10.44-10.28 (1H, m)

Ejemplo N-38)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-3-[(S)-1(tetrahidro-furan-2-il)metilo]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.14-1.92 (4H, m), 3.35-3.15 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.63-3.48 (2H, m), 3.95-3.73 (2H, m), 4.19-3.98 (2H, m), 4.67 (1H, d, J = 5.54 Hz), 4.84 (1H, br s), 4.98 (1H, br s), 6.91-6.77 (1H, m), 7.47-7.32 (1H, m), 8.54 (1H, s), 10.46-10.36 (1H, m), 11.91-11.45 (1H, m)

Ejemplo N-39)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.06 (2H, br s), 3.33 (3H, s), 3.46 (4H, t, J = 5.00 Hz), 4.72-4.62 (2H, m), 6.01 (2H, s), 6.89-6.78 (2H, m), 7.45-7.32 (1H, m), 8.49 (1H, s), 10.39-10.36 (1H, m), 11.93-11.50 (1H, m)

Ejemplo N-40)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.17 (6H, d, J = 6.21 Hz), 3.38 (3H, s), 3.82-3.50 (5H, m), 4.67 (2H, d, J = 5.87 Hz), 4.89 (2H, br s), 6.88-6.78 (2H, m), 7.44-7.34 (1H, m), 8.53 (1H, s), 10.41 (1H, t, J = 5.87 Hz)

Ejemplo N-41)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-(4,6-difluoro-benzotiazoil-2-il)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.34 (3H, s), 3.54 (3H, br s), 4.03 (1H, br s), 4.66 (2H, d *J* = 5.7 Hz), 5.30 (1H, br s), 5.92 (1H, s), 6.78-6.88 (2H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 8.64 (1H, s), 10.17 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 11.52 (1H, s).

Ejemplo N-42)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.49 (1H, t, *J* = 2.5 Hz), 3.38 (3H, s), 3.69 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.77 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.96 (2H, d, *J* = 2.5 Hz), 4.68 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.88 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 8.53 (1H, s), 10.32 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 11.62 (1H, br s).

Ejemplo N-43)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.35 (3H, s), 3.63 (2H, d, *J* = 3.9 Hz), 3.70 (2H, br s), 4.06 (2H, br s), 4.62 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.74 (2H, br s), 6.45 (1H, s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.48 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 10.31 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 11.60 (1H, br s).

Ejemplo N-44)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-

tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.34 (3H, s), 3.62 (2H, t, *J* = 3.9 Hz), 3.69 (2H, br s), 4.20 (2H, br s), 4.61 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 4.78 (2H, br s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.09 (1H, dd, *J* = 1.3 Hz, 5.0 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* = 2.9 Hz, 5.0 Hz), 8.22 (1H, s), 10.28 (1H, *J* = 6.2 Hz), 11.60 (1H, br s).

Ejemplo N-45)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.36 (3H, s), 3.64 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.74 (2H, br s), 4.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.76 (2H, br s), 6.27 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.34 (1H, dd, *J* = 1.9 Hz, 3.2 Hz), 6.76-6.84 (2H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.45 (1H, dd, *J* = 0.8 Hz, 1.9 Hz), 8.20 (1H, s), 10.29 (1H, t, *J* = 6.0Hz).

Ejemplo N-46)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.49 (3H, s), 3.67 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.76 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 4.67 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 4.78 (2H, br s), 6.80-6.90 (2H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.44 (1H, dd, *J* = 1.5 Hz, 5.1 Hz), 8.41 (1H, br s), 10.37 (1H, br s).

Ejemplo N-47)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-metilcarbamoilmetil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.89 (3H, d, *J* = 4.5 Hz), 3.35 (3H, s), 3.63 (2H, t, *J* =

4.8 Hz), 3.72 (2H, br s), 4.61 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.87 (2H, br s), 6.72 (1H, br s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 8.49 (1H, s), 10.23 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 11.63 (1H, br s).

Ejemplo N-48)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-fluorometil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.44 (3H, s), 3.72 (4H, br s), 4.61 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.80 (2H, s), 4.90 (2H, s), 4.77-4.87 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 8.52 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.65 (1H, br s).

Ejemplo N-49)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f] [1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.32 (3H, s), 3.61 (2H, br s), 3.68 (2H, br s), 4.15 (2H, s), 4.60 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.81 (2H, br s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.07 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.23-7.36 (3H, m), 8.27 (1H, s), 10.24 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 11.60 (1H, br s).

Ejemplo N-50)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.32 (3H, s), 3.59 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.68 (2H, br s), 3.80 (3H, s), 4.61 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.65 (2H, br s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.89 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.29-7.37 (1H, m), 8.28

(1H, s), 10.30 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 11.61 (1H, br s).

Ejemplo N-51)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.31 (3H, s), 3.60 (2H, t, *J* = 4.2 Hz), 3.68 (2H, br s), 4.17 (2H, s), 4.60 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.68 (2H, br s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.25-7.39 (6H, m), 8.27 (1H, s), 10.28 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 11.61 (1H, br s).

Ejemplo N-52)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1,3-bis-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.34 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.54 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.61 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.72 (2H, br s), 4.64 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.84 (2H, br s), 6.75-6.84 (2H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 8.51 (1H, s), 10.38 (1H, br s), 11.62 (1H, br s).

Ejemplo N-53)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-dimetilcarbamoilmetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.04 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.65 (2H, t, *J* = 4.6 Hz), 3.77 (2H, br s), 3.96 (2H, br s), 4.68 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 5.02 (2H, s), 6.80-6.89 (2H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 8.56 (1H, s), 10.39 (1H, br s), 11.60 (1H, br s).

Ejemplo N-54)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(2-hidroxi-etil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.25 (2H, br s), 3.37 (3H, s), 3.66 (2H, t, *J* = 4.2 Hz), 3.73 (2H, br s), 3.82 (2H, t, *J* = 4.2 Hz), 4.63 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.90 (2H, s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 8.63 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 11.6 (1H, br s).

Ejemplo N-55)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 0.00 (2H, br s), 0.60 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.93 (2H, br s), 3.38 (3H, s), 3.65 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.74 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 4.67 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.83 (2H, br s), 6.79-6.88 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 8.56 (1H, s), 10,42 (1H, *J* = 5.9 Hz), 11.61 (1H, br s).

Ejemplo N-56)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-piridin-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.37 (3H, s), 3.68 (2H, br s), 3.75 (2H, br s), 4.38 (2H, br s), 4.63 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.88 (2H, br s), 6.79-6.88 (2H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.74 (1H, br s), 10.26 (1H, t, *J* = 5.9 Hz).

Ejemplo N-57)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-etil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, t, 7.13), 3.11 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.36 (3H, s), 3.63 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.71 (2H, br s), 4.64 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.78 (2H, br s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 8.45 (1H, s), 10.38 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 11.59 (1H, br s).

De acuerdo con la misma manera que para el Ejemplo O-1, se sintetizaron los siguientes Compuestos Ejemplo O-2 a O-13.

Ejemplo O-2)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 4.52(2H, d, J=5.4Hz), 4.64(4H, br s), 7.02-7.44(7H, m), 7.64(1H, t, J=5.4Hz), 7.98(1H, s), 10.52(1H, s).

Ejemplo O-3)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-isopropil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.19(6H, d, J=6.9Hz), 4.62(1H, m), 4.68(2H, d, J=8.1Hz), 7.06(1H, m), 7.26(1H, m), 7.40(1H, m), 7.53(1H, t, J=7.2Hz), 8.12(1H, s), 10.41(1H, t, J=5.7Hz), 11.94(1H, br s).

Ejemplo O-4)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-furan-2-ilmetil-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 4.52(2H, d, J=5.7Hz), 4.68(4H, s), 6.44(2H, m), 7.06(1H, m), 7.27(2H, m), 7.40(2H, m), 7.64(2H, s), 8.06(1H, s), 10.43(1H, t, J=5.7Hz), 11.56(1H, br s).

Ejemplo O-5)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 4.53(1H, d, J=3.8Hz), 4.76(2H, d, J=7.8Hz), 4.85(2H, s), 7.00-7.40(5H, m), 7.50(1H, d, J=3.6Hz), 7.65(1H, t, J=7.8Hz), 8.15(1H, s), 10.32(1H, t, J=5.7Hz), 11.58(1H, br s).

Ejemplo O-6)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.52-1.94(4H, m), 3.46(1H, dd, J=7.5Hz, 14.1Hz), 3.66(2H, m), 3.79(1H, dd, J=6.9Hz, 14.4Hz), 4.04(1H, m), 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 6.75(2H, d, J=16.0Hz), 7.07(1H, m), 7.25(1H, m), 7.39(1H, m), 7.61(1H, t, J=8.1Hz), 8.15(1H, s), 10.37(1H, t, J=5.7Hz), 11.72(1H, br s).

Ejemplo O-7)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.43(2H, br s), 3.55(4H, br s), 3.60(2H, t, J=5.7Hz), 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 4.78(2H, d, J=8.1Hz), 7.07(1H, m), 7.24(1H, m), 7.40(1H, m), 7.55(1H, t, J=8.1Hz), 8.18(1H, s), 10.35(1H, t, J=6.2Hz), 11.79(1H, br s).

Ejemplo O-8)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.52-1.94(4H, m), 3.46(1H, dd, J=7.5Hz, 14.1Hz), 3.66(2H, m), 3.79(1H, dd, J=6.9Hz, 14.4Hz), 4.04(1H, m), 4.54(2H, d, J=5.7Hz), 6.75(2H, d, J=16.0Hz), 7.07(1H, m), 7.25(1H, m), 7.39(1H, m), 7.61(1H, t, J=8.1Hz), 8.15(1H, s), 10.37(1H, t, J=5.7Hz), 11.72(1H, br s).

Ejemplo O-9)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.08(2H, d, J=6.0Hz), 3.56(2H, t, J=5.7Hz), 3.58(1H, m), 3.60(2H, t, J=5.7Hz), 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 4.75(2H, d, J=8.1Hz), 7.06(1H, m), 7.28(1H, m), 7.38(1H, m), 7.55(1H, t, J=8.4Hz), 8.17(1H, s), 10.36(1H, t, J=5.7Hz), 11.73(1H, br s).

Ejemplo O-10)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.06(6H, d, J=6.3Hz), 1.78(2H, m), 3.43(2H, t, J=6.3Hz), 3.53(3H, m), 4.53(2H, d, J=6.3Hz), 4.72(2H, d, J=13.5Hz), 7.09(1H, m), 7.24(1H, m), 7.38(1H, m), 7.57(1H, t, J=8.1Hz), 8.17(1H, s), 10.36(1H, t, J=6.3Hz), 11.87(1H, br s).

Ejemplo O-11)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.59(1H, m), 3.01(3H, s), 3.15(2H, t, J=8.1Hz), 3.28(2H, t, J=8.1Hz), 4.31(2H, d, J=5.7Hz), 4.50(2H, d, J=8.1Hz), 6.85(1H, m), 7.03(1H, m), 7.19(1H, m), 7.36(1H, t, J=8.1Hz), 7.95(1H, s), 10.14(1H, t,

J=6.0Hz), 11.63(1H, br s).

Ejemplo O-12)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxi-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 4.52(6H, br s), 5.98(2H, s), 6.84-7.77(7H, m), 10.73(1H, br s).

Ejemplo O-13)

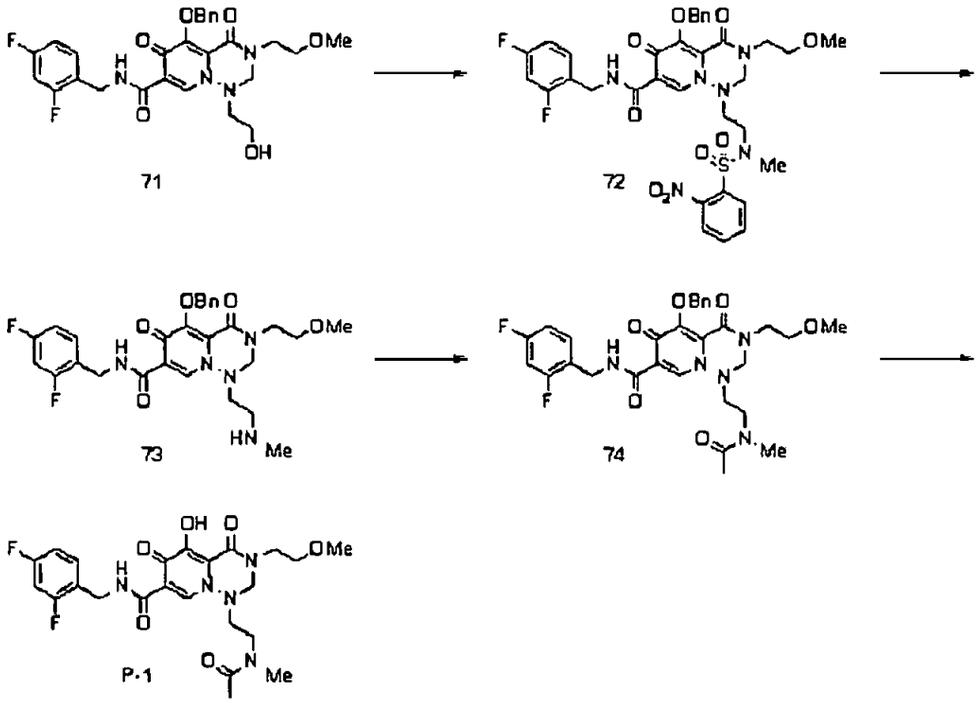
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(2-piridin-2-il-etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (DMSO-d6) δ: 2.62-2.50 (2H, m), 3.10 (1H, t, J = 7.30 Hz), 3.87 (1H, t, J = 7.39 Hz), 4.49 (1H, d, J = 6.88 Hz), 4.57 (3H, d, J = 5.88 Hz), 4.75 (2H, d, J = 7.89 Hz), 6.59-6.57 (1H, m), 7.12-7.09 (2H, m), 7.33-7.23 (1H, m), 7.48-7.36 (1H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.89 Hz) 7.76 (1H, td, J = 7.64, 1.85 Hz), 8.18 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 3.86 Hz), 10.42 (1H, t, J = 5.71 Hz), 11.71 (1H, br s)

Ejemplo P-1)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-[2-(acetil-metil-amino)-etil]-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

[Formula Química 130]



1) Usando el Compuesto 71 sintetizado de acuerdo con el método de síntesis del Compuesto 70, se sintetizó el Compuesto 72 mediante el siguiente procedimiento.

A una solución del Compuesto 71 (200 mg, 0.369 mmol) en THF (10 ml) se le agregó trifenilfosfina (145 mg, 0.553 mmol), una solución en tolueno al 40%p de dietil azodicarboxilato (251 µl, 0.553 mmol), y N-metil-o-nitrobencenosulfonamida (120 mg, 0.553 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente fue destilado, y el residuo resultante fue purificado sometiendolo a cromatografía de gel de sílice. De las fracciones eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:19 v/v), se obtuvieron 143 mg (rendimiento del 52%) de N-{2-[5-benciloxi-7-[3-(2,4-

difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-pirid [2,1-f][1,2,4]triazin-1-il]-etil}-N-metil-o-nitro-bencenosulfonamida 72 como un aceite.

RMN ($CDCl_3$) δ: 2.94 (3H, s), 3.13 (1H, br s), 3.34 (1H, br s), 3.37 (3H, s), 3.62 (6H, br s), 4.64 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.72 (2H, s), 5.29 (1H, br s), 5.35 (1H, br s), 6.77-6.87 (2H, m), 7.30-7.42 (4H, m), 7.57 (2H, dd, *J* = 1.5 Hz, 7.9 Hz), 7.64-7.70 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 8.08-8.05 (1H, m), 8.55 (1H, s), 10.40 (1H, t, *J* = 6.0 Hz).

2) A una solución del Compuesto 72 (106.6 mg, 0.144 mmol) y carbonato de potasio (99.5 mg, 0.72 mmol) en DMF (5 ml) se le agregó bencenotiol (23.8 mg, 0.216 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 16 horas. A la solución de reacción se le agregó agua, y esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio. El solvente fue destilado, y el residuo resultante fue purificado sometiendolo a cromatografía de gel de sílice. De las fracciones eluyendo con cloroformo-metanol (85:15 v/v), se obtuvieron 39.1 mg (rendimiento del 49%) de 5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-1-(2-metilamino-etil)-2,3-dihidro-1H-pirid[2,1-f] [1,2,4]triazin-4,6-diona 73 como un aceite.

RMN (CDCl3) δ: 2.56 (3H, s), 3.29 (2H, br s), 3.33 (3H, s), 3.65 (6H, br s), 4.62 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.72 (2H, br s), 5.32 (2H, br s), 6.76-6.88 (2H, m), 7.29-7.40 (4H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 8.61 (1H, s), 10.47 (1H, t, *J* = 6.6 Hz).

3) A una solución del Compuesto 73 (45 mg, 0.081 mmol) en diclorometano (5 ml) se le agregó trietilamina (24.6 mg, 0.243 mmol) y

anhídrido acético (16.5 mg, 0.162 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El solvente fue destilado, y el residuo resultante fue purificado sometiendolo a cromatografía de gel de sílice. De las fracciones eluyendo con cloroformo-metanol (95:5 v/v), se obtuvieron 48.0 mg (rendimiento del 100%) de N-{2-[5-benciloxi-7-[3-(2,4-difluoro-fenil)-propil]-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-1-il]-etil}-N-metil-acetamida 74 como un aceite.

RMN (CDCl3) δ: 2.14 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.36 (4H, br s), 3.61 (2H, br s), 3.70 (2H, br s), 4.63 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.73 (2H, s), 5.31 (2H, br s), 6.77-6.87 (2H, m), 7.29-7.41 (4H, m), 7.55-7.58 (2H, m), 10.43 (1H, t, *J* = 5.9 Hz).

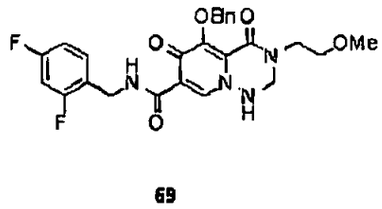
4) De acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo A-1, se obtuvo el Ejemplo P-1 (46. 1mg, 75%) a partir del Compuesto 74 (72.2 mg).

2.13 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.64 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.75 (2H, br s), 4.64 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.89 (2H, s), 6.77-6.85 (2H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 8.40 (1H, s), 10.38 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 11.65 (1H, br s).

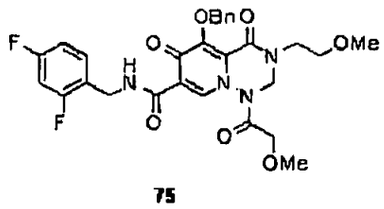
Ejemplo Q-1)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-acetil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

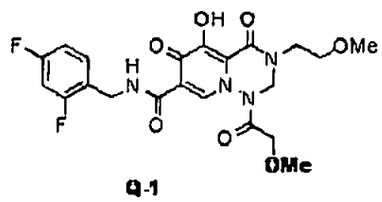
[Formula Química 131]



69



75



Q-1

1) A una solución del Compuesto 69 (150 mg, 0.301 mmol) en THF (2 ml) se le agregó cloruro de metoxiacetilo (327 mg, 3.010 mmol) y piridina (47.6 mg, 0.602 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C por 30 minutos. Esto se extinguió con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de cloruro de sodio saturado acuoso, y se secó con sulfato de sodio. El solvente fue destilado, y el residuo resultante fue purificado sometiendolo a cromatografía de gel de sílice. De las fracciones eluyendo con cloroformo-metanol (97:3 v/v), se obtuvieron 168.0 mg (rendimiento del 98%) del Compuesto del título 75 como un aceite.
RMN-1H (CDCl3) δ: 3.37 (3H, s) , 3.46 (3H, s) , 3.60 (3H, br s) , 3.86 (1H, br s) , 4.27 (2H, br s) , 4.67 (2H, d, J = 6.04 Hz) , 5.06-4.88 (2H, m) , 5.51-5.20 (2H, m) , 5.73-5.56 (1H, m) , 6.92-6.79 (4H, m) , 7.47-7.31 (4H, m) , 7.64-7.57 (2H, m) , 8.43 (1H, s), 10.28 (1H, t, J = 5.96 Hz)

2) De acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo A-1, se obtuvo el Ejemplo Q-1 (80 g, 57%) a partir del Compuesto 75 (168 mg).

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.42 (3H, s) , 3.49 (3H, s) , 3.49 (3H, s) , 3.69-3.60 (2H, m) , 3.87-3.70 (2H, m) , 4.27 (2H, s) , 4.69 (2H, d, J = 5.88 Hz) , 5.25-5.04 (1H, br m) , 5.88-5.69 (1H, br m) , 6.93-6.79 (2H, m) , 7.48-7.35 (1H, m) , 8.42 (1.3H, s) , 10.23 (1H, br s), 11.55-11.27 (1H, m)

De acuerdo con la misma madera que para el Ejemplo Q-1, se sintetizaron los siguientes Compuestos Ejemplo Q-2 a Q-15.

Ejemplo Q-2)

2,4-difluorobencilamida del ácido 1-acetil-3-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.00(3H, s), 4.45(2H, d, J=5.7Hz), 4.63(1H, br s), 4.71(1H, br s), 5.29(1H, br s), 5.55(1H, br s), 7.03-7.44(7H, m), 8.26(1H, s), 10.25(1H, t, J=6.3Hz), 11.23(1H, br s).

Ejemplo Q-3)

2,4-difluorobencilamida del ácido 3-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-1-(2-metoxi-acetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.21(3H, s), 4.02(2H, m), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.72(2H, m), 5.22(1H, br s), 5.38(1H, br s), 7.04-7.46(7H, m), 8.11(1H, s), 10.39(1H, t, J=6.0Hz).

Ejemplo Q-4)

2,4-difluorobencilamida del ácido 1-benzoil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.05 (3H, s) , 3.65-3.31 (4H, m) , 4.69 (2H, d, J = 4.87 Hz) , 5.58-5.22 (2H, m) , 6.93-6.79 (2H, m) , 7.48-7.36 (2H, m) , 7.67-7.56

(2H, m) , 7.78-7.69 (2H, m) , 7.88-7.76 (2H, m) , 8.46 (1H, s) , 10.28 (1H, brt, J = 4.87 Hz), 11.58-11.34 (1H, m)

Ejemplo Q-5)

2,4-difluorobencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-benzoil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.04 (3H, s) , 3.61-3.31 (4H, m) , 3.92 (3H, s) , 4.65 (1H, d, J = 7.32 Hz) , 5.55-5.27 (2H, m) , 6.90-6.75 (2H, m) , 7.03 (2H, d, J = 8.69 Hz) , 7.45-7.29 (1H, m) , 7.76 (2H, d, J = 8.69 Hz) , 8.39 (1H, s) , 10.29 (1H, br s), 11.61-11.30 (1H, m)

Ejemplo Q-6)

2,4-difluorobencilamida del ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etilo)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.09 (3H, s) , 3.44 (2H, br s) , 3.57 (2H, br s) , 4.69 (0.9H, d, J = 5.29 Hz) , 5.49-5.34 (0.8H, m) , 6.91-6.80 (2H, m) , 7.35-7.26 (2H, m) , 7.47-7.36 (1H, m) , 7.92-7.79 (2H, m) , 8.45 (1H, s) , 10.27 (1H, t, J = 5.29 Hz), 11.44 (1H, br s)

Ejemplo Q-7)

2,4-difluorobencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(4-metil-benzoil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 2.51 (3H, s) , 3.07 (2.9H, s) , 3.46-3.36 (2H, m) , 3.63-3.49 (2H, m) , 4.69 (1H, d, J = 6.04 Hz) , 5.42 (1H, br s) , 6.91-6.79 (1.1H, m) , 7.40 (2H, d, J = 8.23 Hz) ,7.45-7.39 (1H, m) , 7.70 (2H, d, J =

8.23 Hz) , 8.46 (1H, s) , 10.31 (1H, t, J = 6.04 Hz), 11.47 (1H, br s)

Ejemplo Q-8)

2,4-difluorobencilamida del ácido 5-hidroxi-1-isobutiril-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 1.29-1.19 (4H, m) , 2.81 (1H, t, J = 6.97 Hz) , 3.41 (3H, s) , 3.74-3.59 (3H, m) , 3.96-3.82 (1H, m) , 4.68 (2H, d, J = 5.71 Hz) , 5.09 (0H, d, J = 10.91 Hz) , 5.65 (1H, d, J = 12.09 Hz) , 6.93-6.80 (2H, m) , 7.47-7.36 (1H, m) , 8.44 (1H, s) , 10.24 (1H, t, J = 12.09 Hz), 11.39 (1H, br s)

Ejemplo Q-9)

2,4-difluorobencilamida del ácido 1-ciclopropanocarbonil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etilo)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 1.17-0.96 (6H, m), 1.51 (1H, s), 3.40 (3H, s), 3.62 (3H, br s), 4.08-3.96 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 7.39 Hz) , 5.07-5.02 (1H, br m) , 5.81-5.78 (1H, br m) , 6.92-6.80 (2H, m) , 7.48-7.36 (1H, m), 8.58 (1H, s), 10.25 (1H, t, J = 7.39 Hz), 11.47 (1H, br s)

Ejemplo Q-10)

2,4-difluorobencilamida del ácido 1-(fluran-2-carbonil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.16 (3H, s) , 3.51 (2H, br s) , 3.68 (2H, br s) , 4.67 (2H, d, J = 6.71 Hz) , 5.36 (1H, br s) , 6.02 (1H, br s) , 6.68 (1H, s) , 6.90-6.78 (2H, m) , 7.46-7.34 (1H, m) , 7.68 (1H, s) , 8.43 (1H, s) , 10.27

(1H, br s), 11.41 (1H, br s)

Ejemplo Q-11)

2,4-difluorobencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-(tiofen-2-carbonil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.12 (3H, s), 3.54-3.44 (2H, m), 3.69-3.61 (2H, m), 4.67 (2H, d, J = 6.55 Hz), 5.53-5.25 (1H, m), 5.88-5.62 (1H, m), 6.94-6.76 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J = 5.04, 4.40 Hz), 7.45-7.34 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 4.40, 1.10 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 5.04, 1.10 Hz), 8.43 (1H, s), 10.30-10.24 (1H, m)

Ejemplo Q-12)

2,4-difluorobencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetoxil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.11 (3H, s), 3.52 (2H, br s), 3.70 (1H, br s), 3.78 (1H, br s), 4.64 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 5.28 (1H, br s), 5.75 (1H, br s), 6.77-6.87 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 7.95 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.04 (1H, br s), 8.44 (3H, s), 10,20 (1H, br s).

Ejemplo Q-13)

7-(2,4-difluoro-bencilamida)-1-dimetilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-1,7-dicarboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.08 (6H, s), 3.35 (3H, s), 3.57 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.69 (2H, br s), 4.63 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 5.07 (2H, s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 8.30 (1H, s), 10.33 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 11.40 (1H, br s).

Ejemplo Q-14)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metansulfonil-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 3.18 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.70 (1H, br s), 3.87 (1H, m), 4.64 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 5.49 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 6.77-6.86 (2H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 8.55 (1H, s), 10.10 (1H, t, 5.7 Hz), 11.55 (1H, br s).

Ejemplo Q-15)

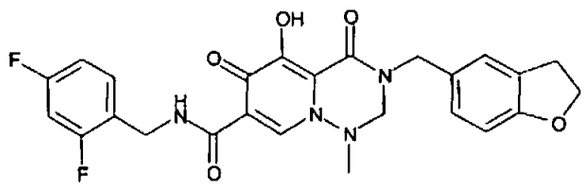
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H (CDCl3) δ: 2.20 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.60 (2H, br s), 3.67 (1H, br s), 3.81 (1H, br s), 4.64 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 5.02 (1H, br s), 5.61 (1H, br s), 6.77-6.86 (2H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.17 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 11.39 (1H, br s).

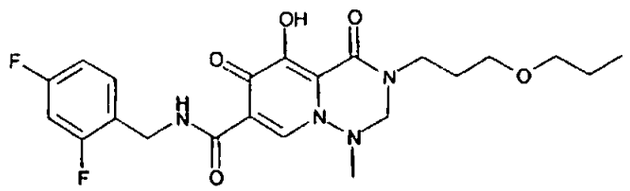
La presente invención provee adicionalmente los siguientes compuestos.

[Formula Química 132]

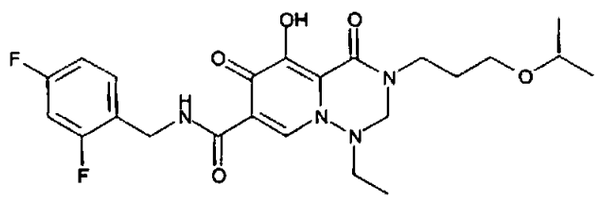
N-120



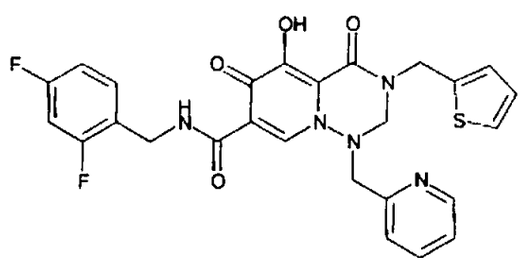
N-119



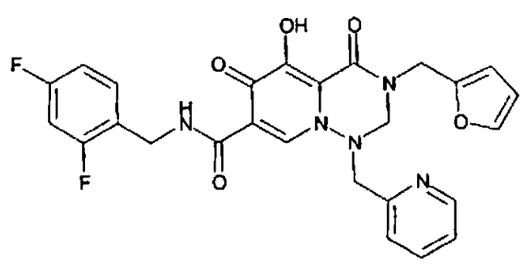
N-83



N-84

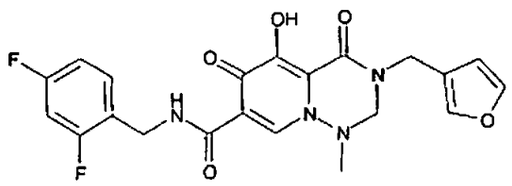


N-85

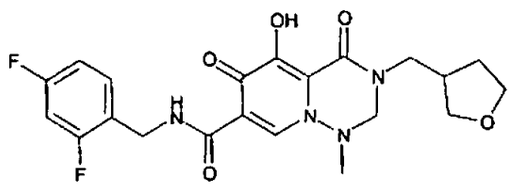


[Formula Química 133]

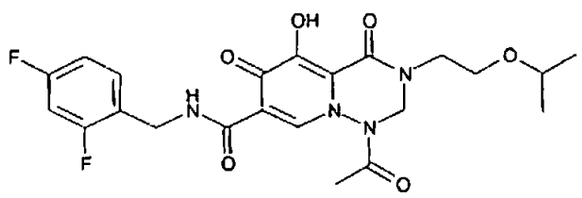
N-122



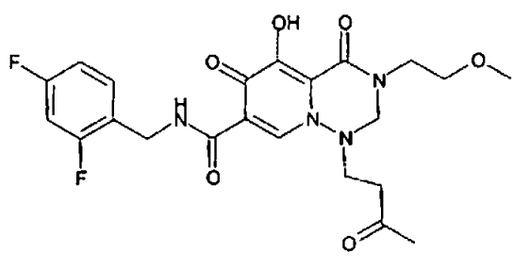
N-121



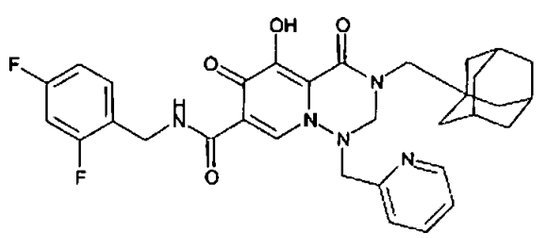
Q-16



N-82

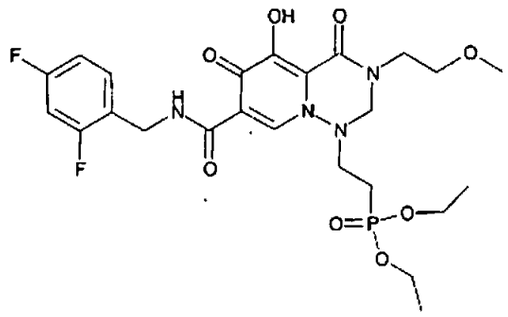


N-86

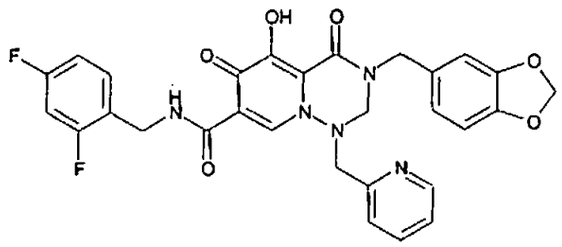


[Formula Química 134]

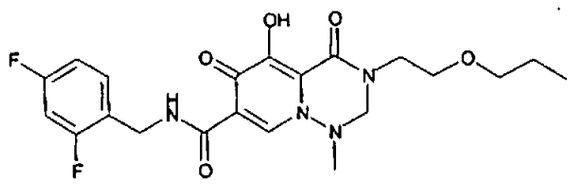
N-87



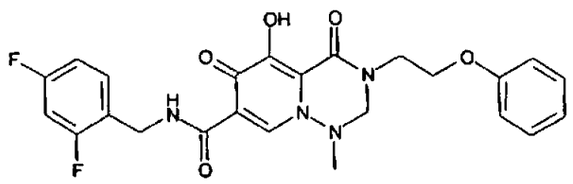
N-88



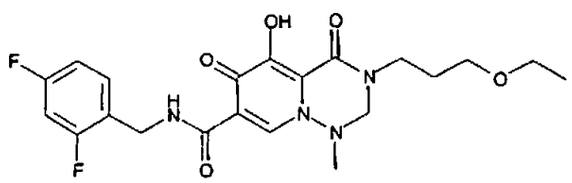
N-126



N-127

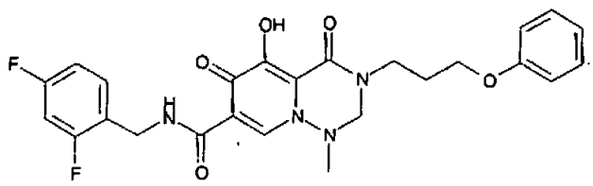


N-128

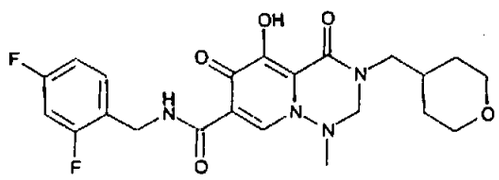


[Formula Química 135]

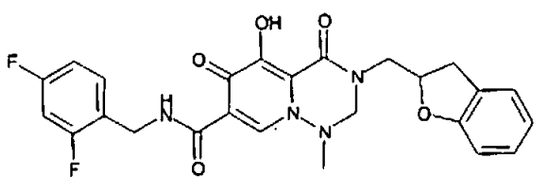
N-124



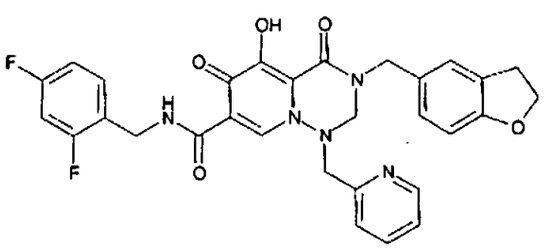
N-125



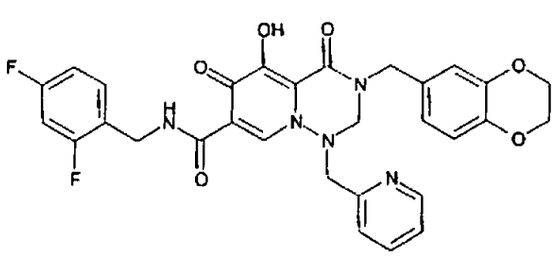
N-123



N-89

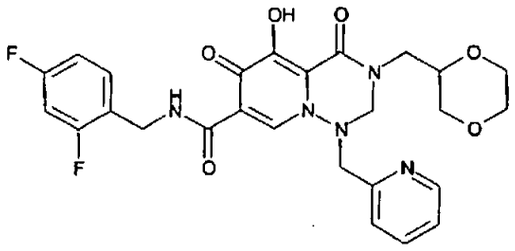


N-90

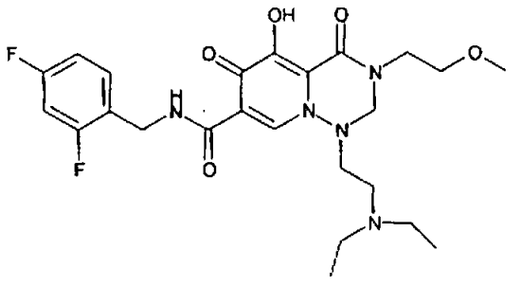


[Formula Química 136]

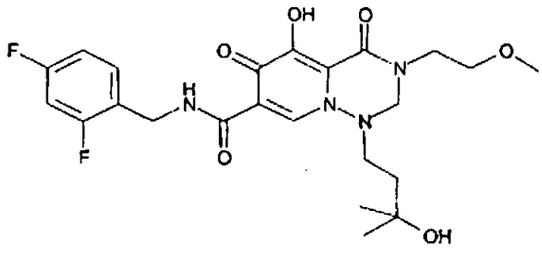
N-91



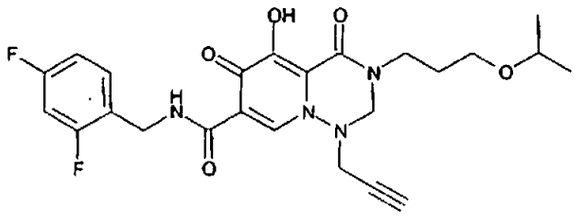
N-92



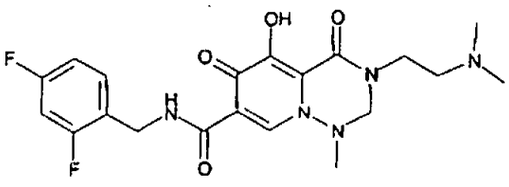
N-59-1



N-93

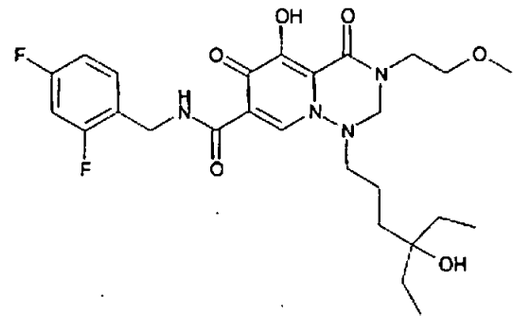


N-129

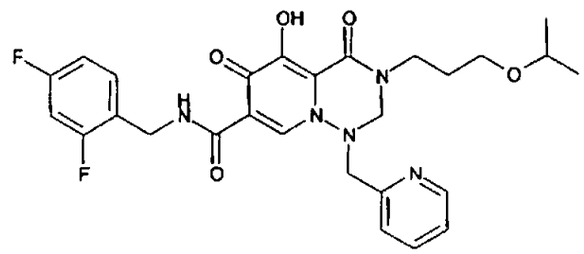


[Formula Química 137]

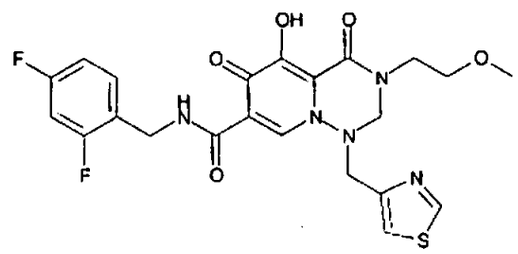
N-94



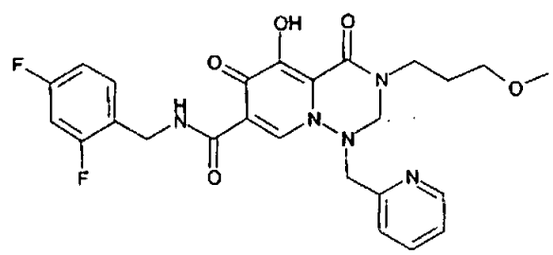
N-95



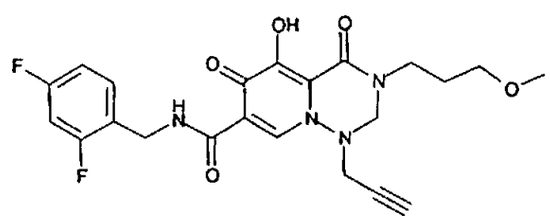
N-96



N-130

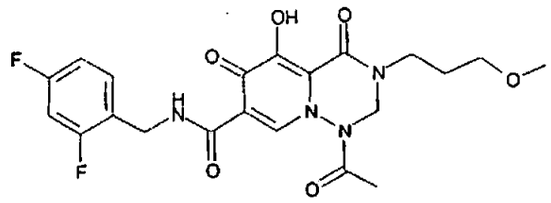


N-131

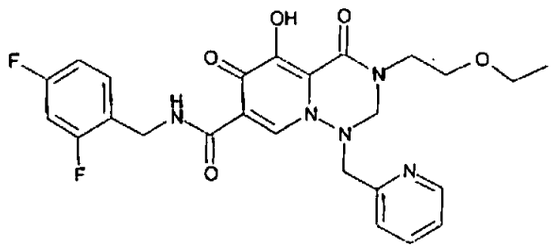


[Formula Química 138]

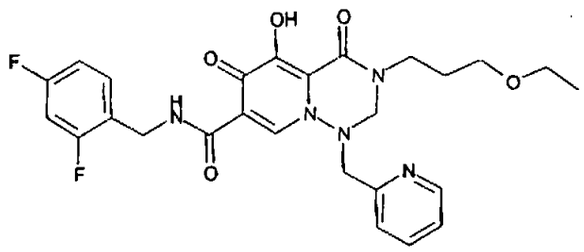
Q-22



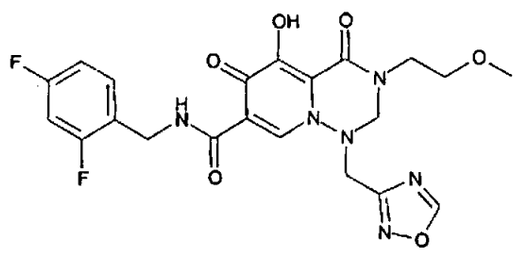
N-132



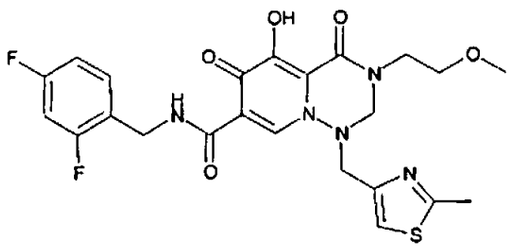
N-133



N-97

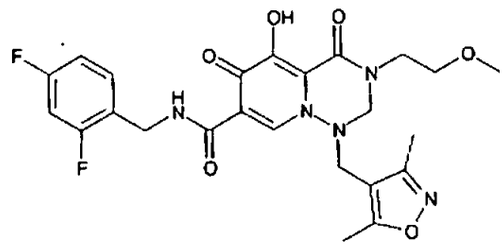


N-98

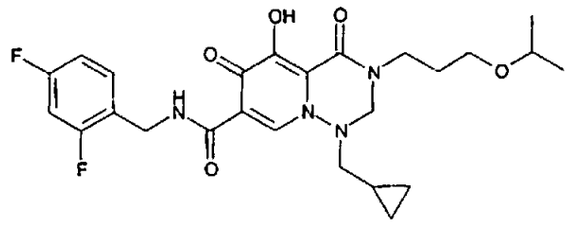


[Formula Química 139]

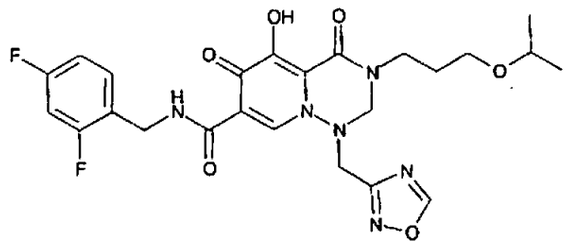
N-99



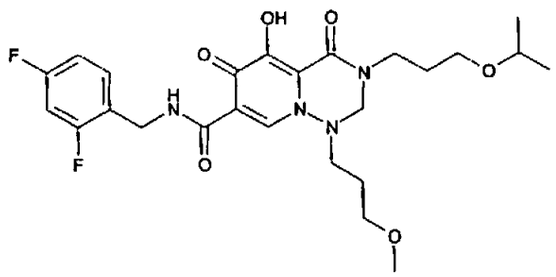
N-100



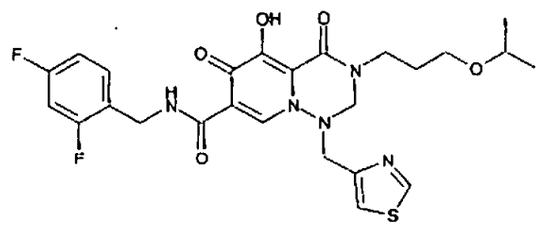
N-101



N-103

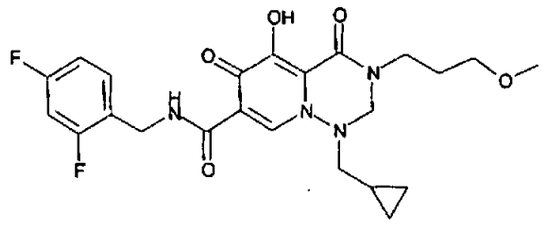


N-105

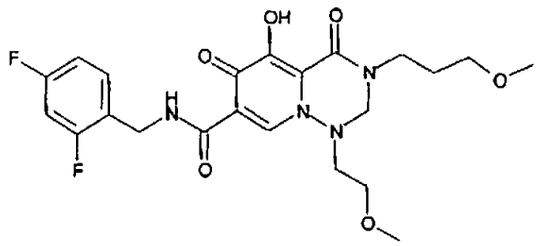


[Formula Química 140]

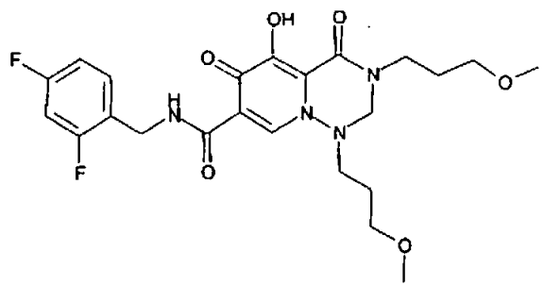
N-134



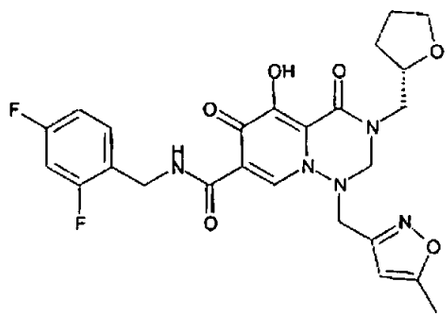
N-135



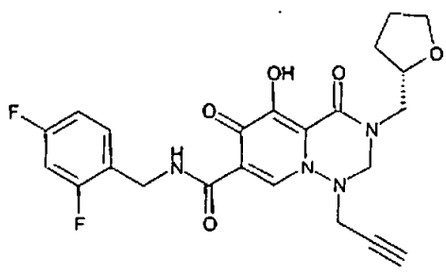
N-136



N-60-I

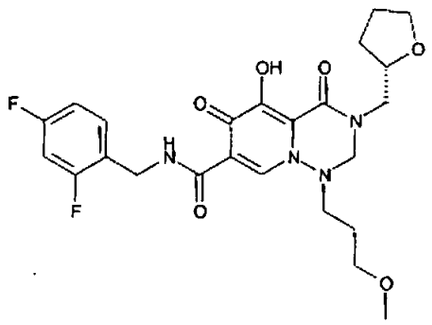


N-61

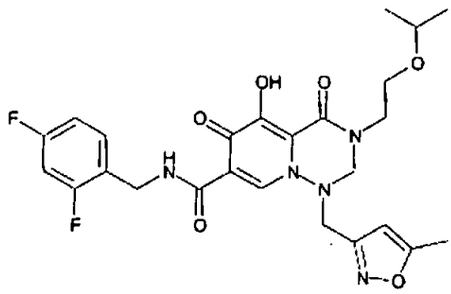


[Formula Química 141]

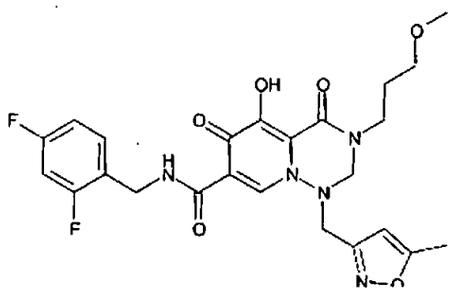
N-62



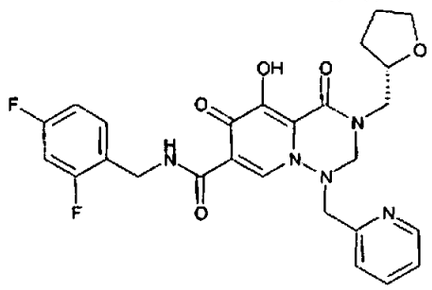
N-63



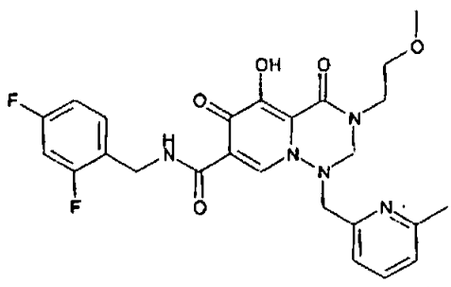
N-64



N-65

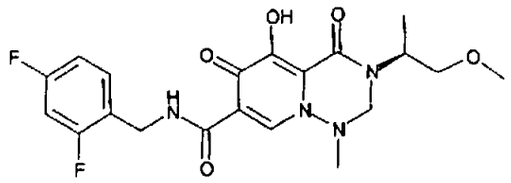


N-66

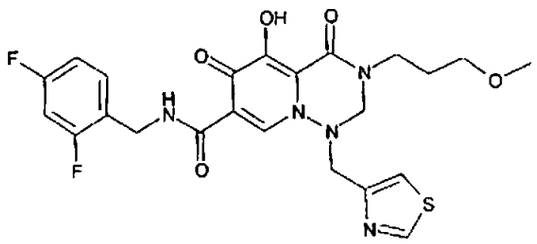


[Formula Química 142]

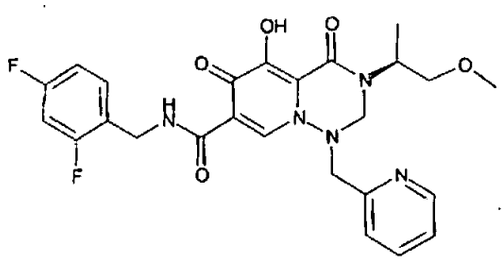
N-137



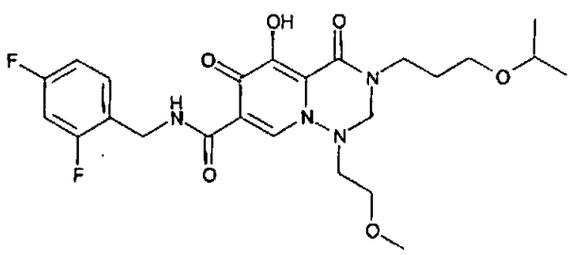
N-138



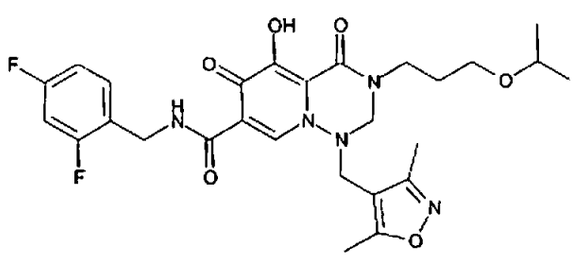
N-139



N-102

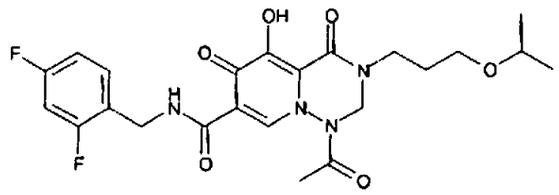


N-104

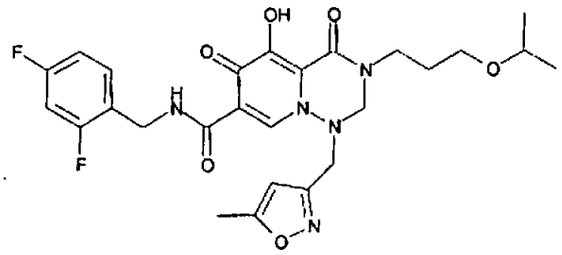


[Formula Química 143]

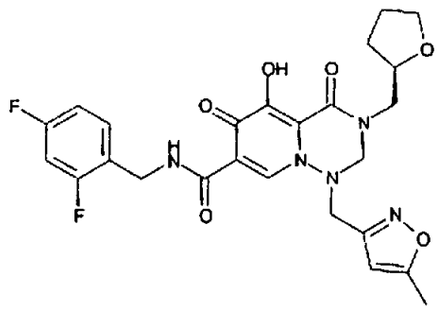
Q-17



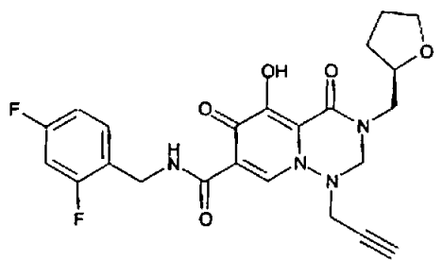
N-106



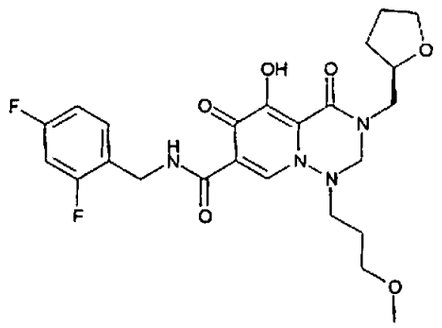
N-67



N-68

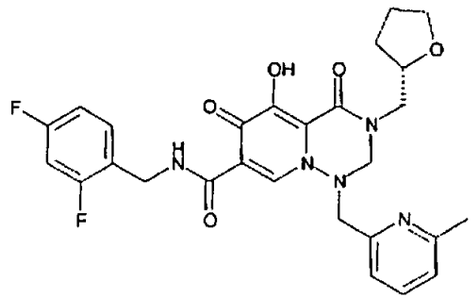


N-69

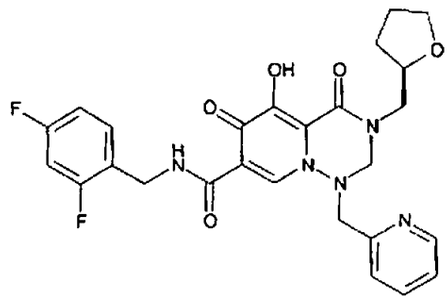


[Formula Química 144]

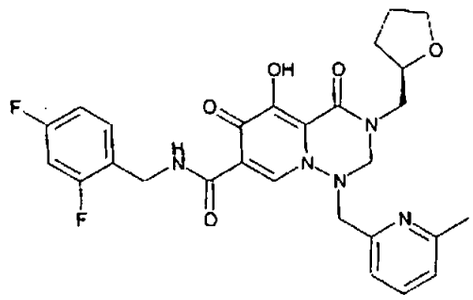
N-70



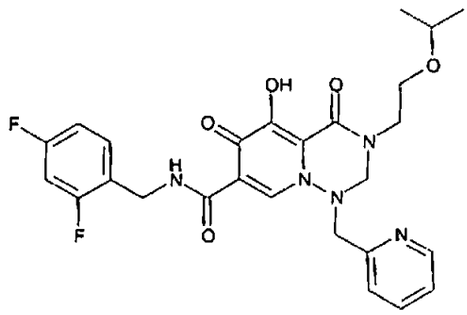
N-71



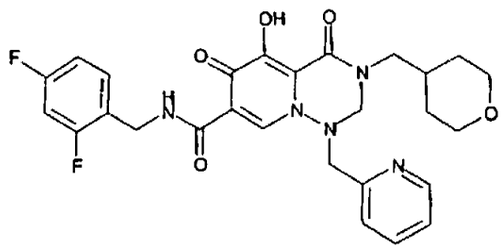
N-72



N-73

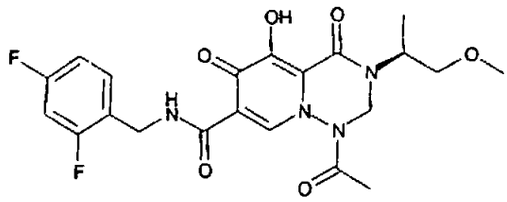


N-144

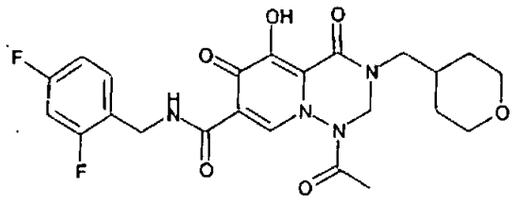


[Formula Química 145]

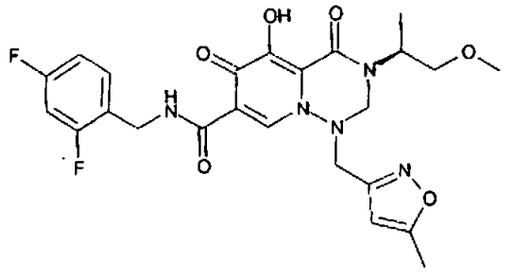
Q-19



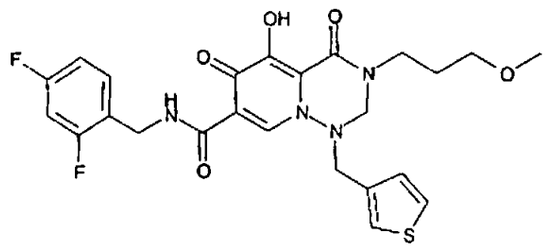
Q-20



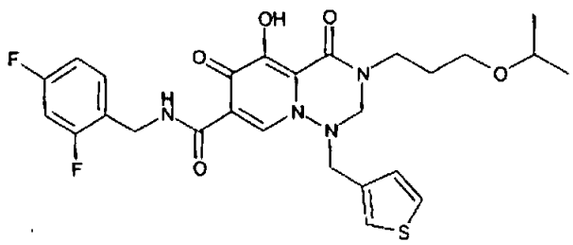
N-140



N-141

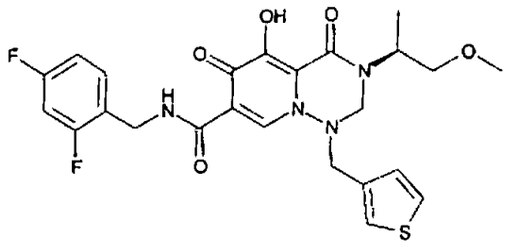


N-142

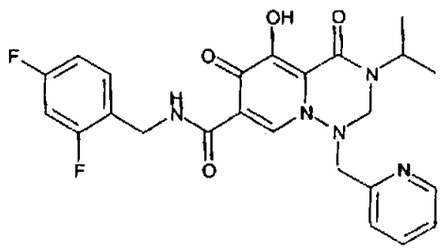


[Formula Química 146]

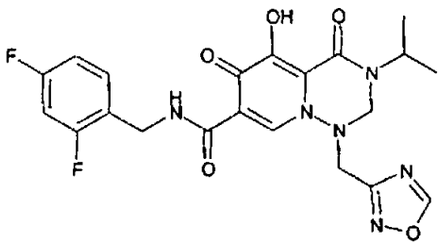
N-143



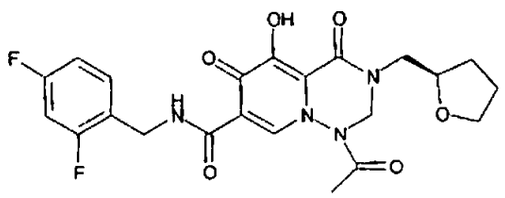
N-107



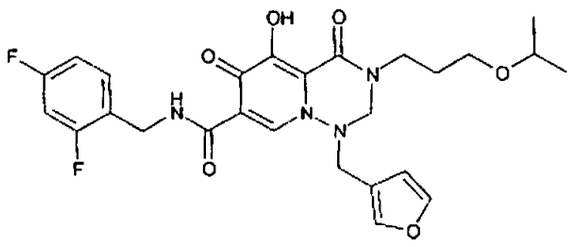
N-108



Q-18

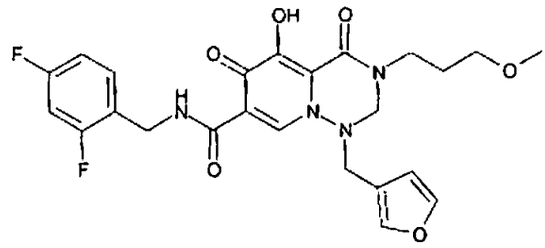


N-109

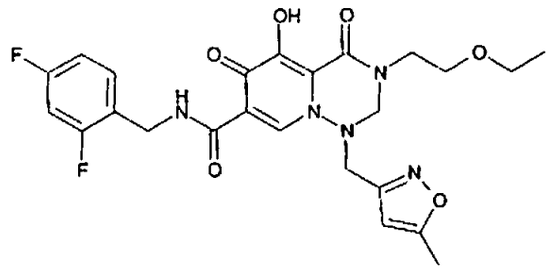


[Formula Química 147]

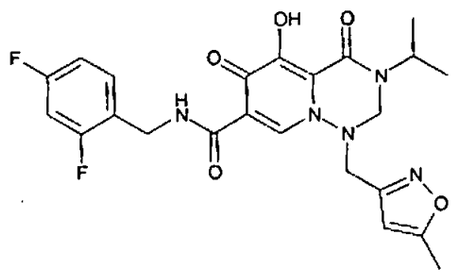
N-110



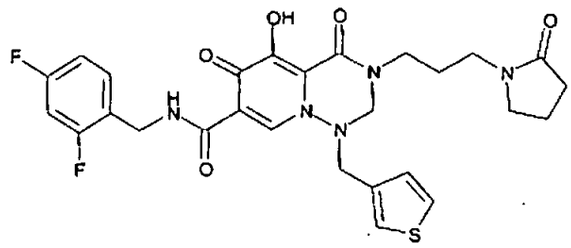
N-111



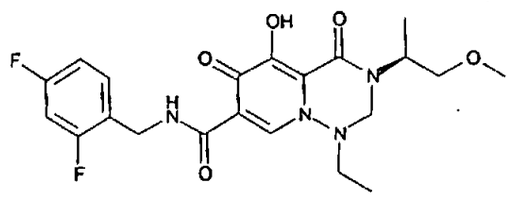
N-112



N-145

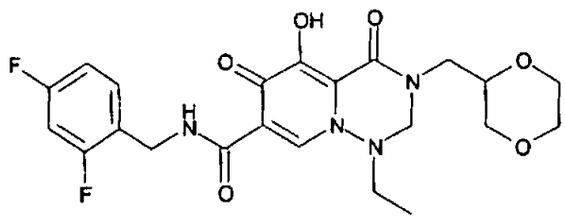


N-146

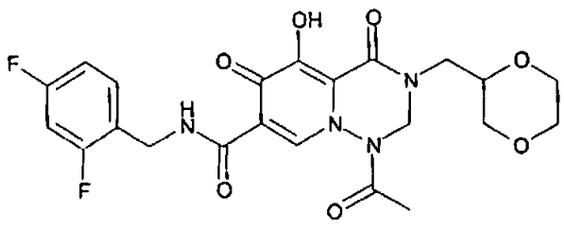


[Formula Química 148]

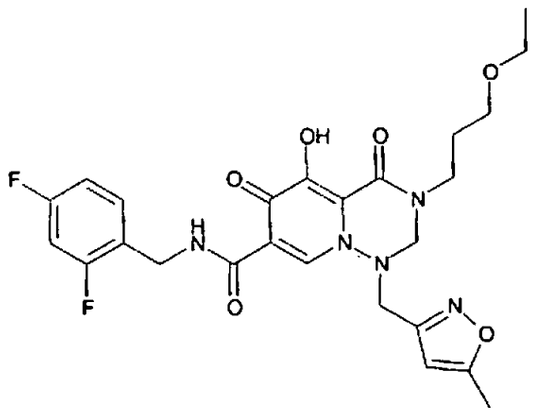
N-147



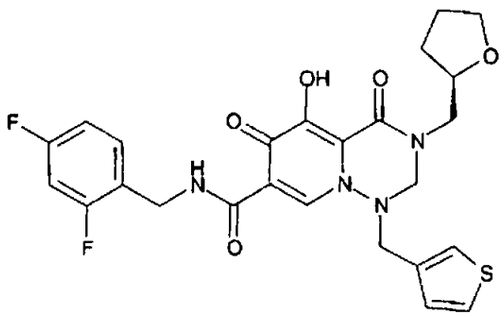
Q-21



N-74

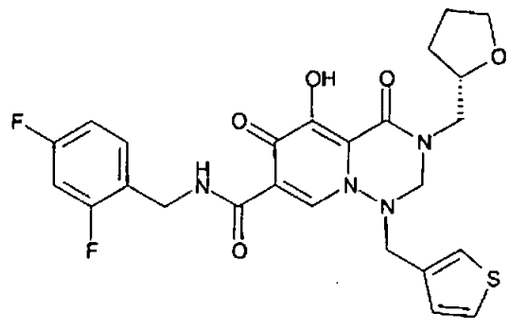


N-75

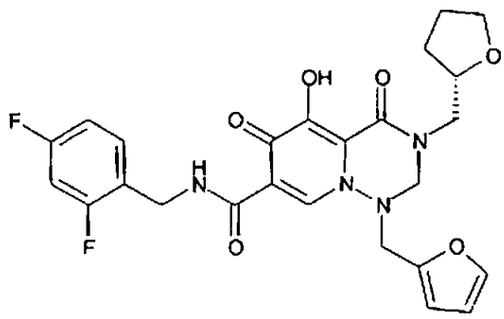


[Formula Química 149]

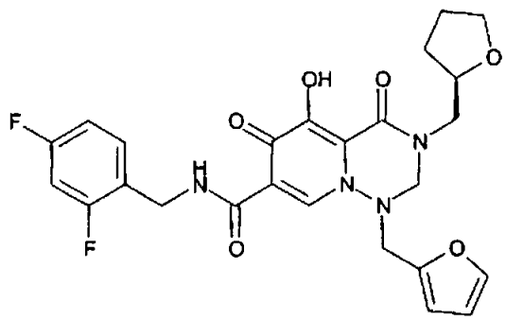
N-76



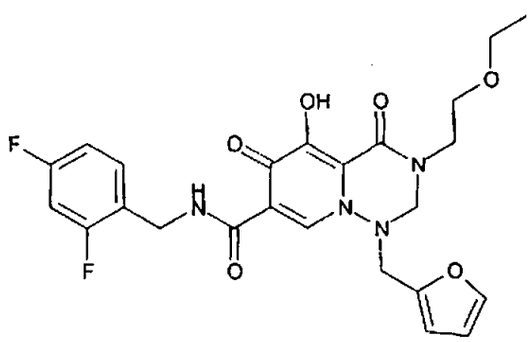
N-77



N-78

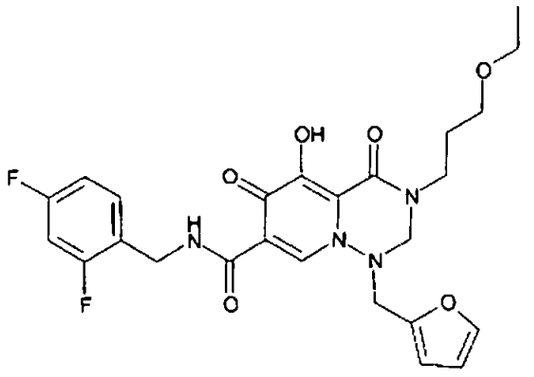


N-79

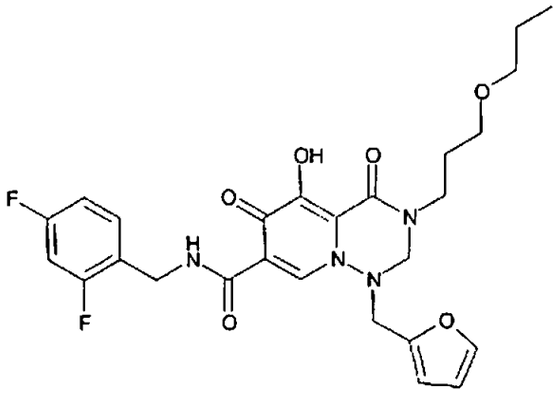


[Formula Química 150]

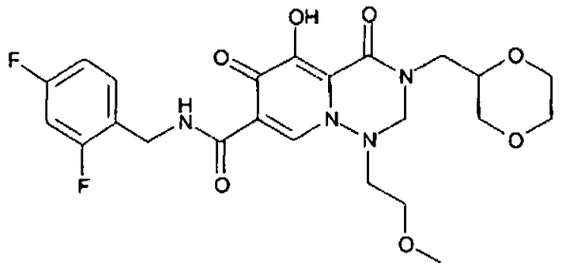
N-80



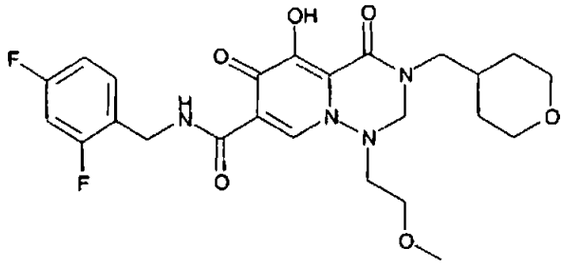
N-81



N-149

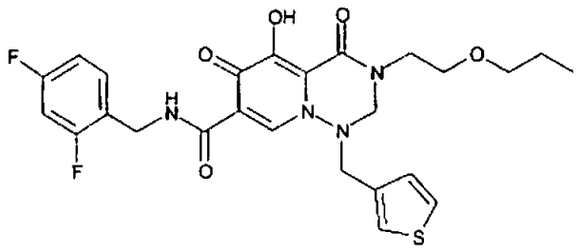


N-148

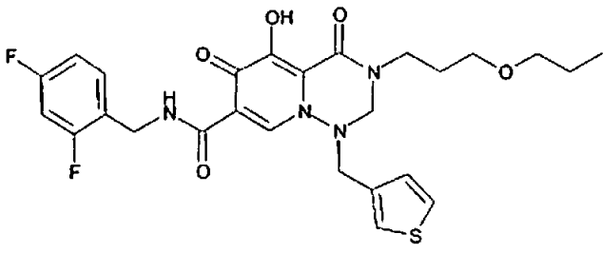


[Formula Química 151]

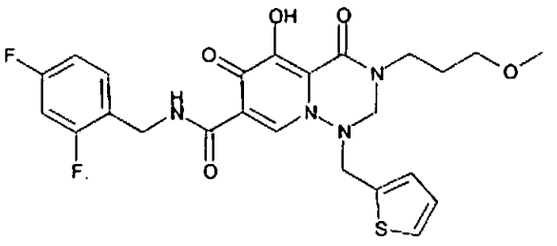
N-151



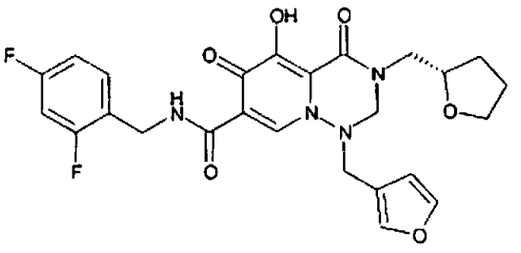
N-150



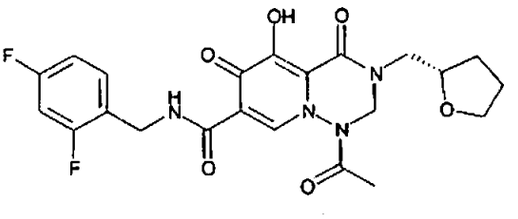
N-118



N-113

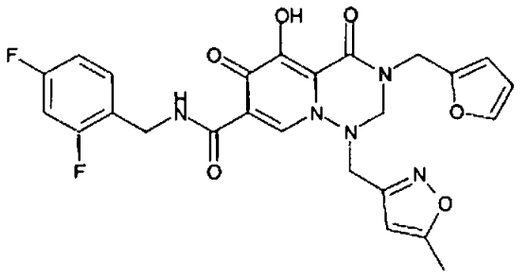


Q-23

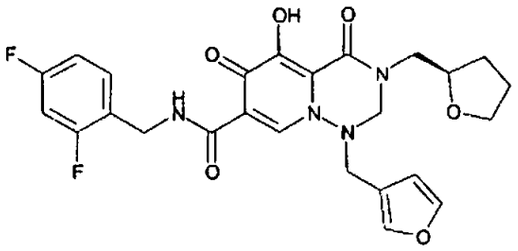


[Formula Química 152]

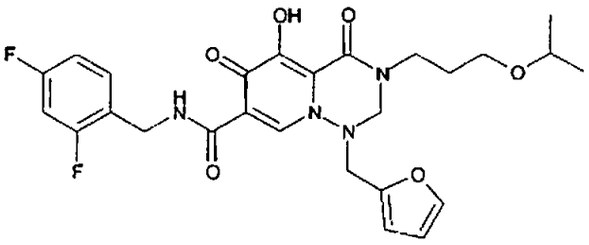
N-115



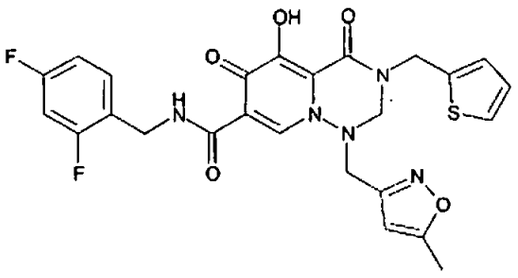
N-116



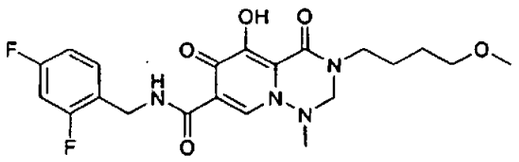
N-117



N-114



N-152



Los nombres químicos y las propiedades físicas de los anteriores compuestos se muestran a continuación.

Ejemplo N-59-1)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.28 (6.0H, s), 1.60-1.78 (2.0H, m), 3.27 (2.0H, br s), 3.41 (3.0H, s), 3.63-3.82 (4.0H, m), 4.68 (2.0H, d, J = 5.71 Hz), 4.83 (2.0H, br s), 6.80-6.90 (2.0H, m), 7.38-7.45 (1.0H, m), 8.50 (1.0H, s), 10.41 (1.0H, t, J = 5.62 Hz).

Ejemplo N-60-1)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-3-[(S)-2-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.56-1.62 (1.0H, m), 1.92-2.01 (2.0H, m), 2.07-2.15 (1.0H, m), 2.50 (3.0H, s), 3.26 (1.0H, br s), 3.70-3.80 (1.0H, m), 3.82-3.92 (1.0H, m), 4.01-4.19 (3.0H, m), 4.30 (1.0H, br s), 4.66 (1.0H, br s), 4.67 (2.0H, d, J = 5.37 Hz), 4.91 (1.0H, br s), 6.12 (1.0H, s), 6.79-6.90 (2.0H, m), 7.35-7.43 (1.0H, m), 8.44 (1.0H, s), 10.30-10.40 (1.0H, m), 11.70 (1.0H, br s).

Ejemplo N-61-1)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-3-[(S)-2-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.54-1.61 (1.0H, m), 1.92-2.01 (2.0H, m), 2.06-2.20 (1.0H, m), 2.51 (1.0H, t, J = 2.47 Hz), 3.20 (2.0H, dd, J = 13.73, 8.52 Hz), 3.75-3.83 (1.0H, m), 3.88-3.96 (2.0H, m), 4.03-4.20 (2.0H, m), 4.67 (2.0H, d, J = 5.77 Hz), 4.87 (1.0H, d, J = 13.46 Hz), 5.02 (1.0H, d, J = 13.46 Hz), 6.78-6.88 (2.0H, m), 7.35-7.43 (1.0H, m), 8.58 (1.0H, s), 10.36 (1.0H, t, J = 7.00 Hz).

Ejemplo N-62)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-3-[(S)-2-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.55-1.63 (2.0H, m), 1.75-1.87 (1.0H, m), 1.90-2.00 (2.0H, m), 2.05-2.17 (1.0H, m), 3.17-3.28 (2.0H, m), 3.35 (3.0H, s), 3.70-4.15 (6.0H, m), 4.67 (2.0H, d, J = 5.71 Hz), 4.78 (1.0H, br s), 4.93 (1.0H, br s), 6.79-6.90 (2.0H, m), 7.35-7.44 (1.0H, m), 8.47 (1.0H, s), 10.41 (1.0H, t, J = 7.00 Hz)

Ejemplo N-63)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7 -carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.15 (6.0H, d, J = 6.04 Hz), 2.50 (3.0H, s), 3.48-3.55 (1.0H, m), 3.59-3.65 (2.0H, m), 3.65-3.72 (2.0H, m), 3.77 (1.0H, br s), 4.28 (1.0H, br s), 4.67 (2.0H, d, J = 5.71 Hz), 4.67 (1.0H, br s), 4.79 (1.0H, br s), 6.12 (1.0H, s), 6.80-6.90 (2.0H, m), 7.37-7.42 (1.0H, m), 8.44 (1.0H, br s), 10.36 (1.0H, br s).

Ejemplo N-64)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.93-2.01 (2.0H, m), 2.51 (3.0H, s), 3.33 (3.0H, s), 3.50 (2.0H, t, J = 7.00 Hz), 3.69 (2.0H, br s), 4.26 (1.0H, br s), 4.60-4.70 (1.0H, m), 4.68 (2.0H, d, J = 6.04 Hz), 6.14 (1.0H, s), 6.80-6.90 (2.0H, m), 7.35-7.46 (1.0H, m), 8.50 (1.0H, s), 10.37 (1.0H, br s), 11.80 (1.0H, br s).

Ejemplo N-65)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.92-2.01 (2.0H, m), 2.08-2.16 (1.0H, m), 3.31 (1.0H, br s), 3.75 (1.0H, q, J = 7.50 Hz), 3.86 (1.0H, q, J = 7.39 Hz), 4.05-4.21 (2.0H, m), 4.39 (1.0H, s), 4.64 (2.0H, d, J = 5.71 Hz), 4.73-4.92 (2.0H, m), 4.95-5.06 (2.0H, m), 6.80-6.88 (2.0H, m), 7.28-7.42 (3.0H, m), 7.81 (1.0H, t, J = 6.88 Hz), 8.26 (1.0H, s), 8.65 (1.0H, d, J = 4.03 Hz), 10.32-10.35 (1.0H, m).

Ejemplo N-66)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.62 (3.0H, s), 3.37 (3.0H, s), 3.69 (2.0H, t, J = 4.62 Hz), 3.81 (2.0H, br s), 4.35 (2.0H, br s), 4.64 (2.0H, d, J = 5.71 Hz), 4.90 (2.0H, br s), 6.81-6.88 (2.0H, m), 7.15 (1.0H, d, J = 7.72 Hz), 7.23 (1.0H, d,

J = 7.72 Hz), 7.32-7.42 (1.0H, m), 7.69 (1.0H, t, J = 7.81 Hz), 8.21 (1.0H, s), 10.33 (1.0H, s).

Ejemplo N-67)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.56-1.62 (1.0H, m), 1.92-2.01 (2.0H, m), 2.07-2.15 (1.0H, m), 2.50 (3.0H, s), 3.26 (1.0H, br s), 3.70-3.80 (1.0H, m), 3.82-3.92 (1.0H, m), 4.01-4.19 (3.0H, m), 4.30 (1.0H, br s), 4.66 (1.0H, br s), 4.67 (2.0H, d, J = 5.37 Hz), 4.91 (1.0H, br s), 6.12 (1.0H, s), 6.79-6.90 (2.0H, m), 7.35-7.43 (1.0H, m), 8.44 (1.0H, s), 10.30-10.40 (1.0H, m), 11.70 (1.0H, br s).

Ejemplo N-68)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.54-1.61 (1.0H, m), 1.92-2.01 (2.0H, m), 2.06-2.20 (1.0H, m), 2.51 (1.0H, t, J = 2.47 Hz), 3.20 (2.0H, dd, J = 13.73, 8.52 Hz), 3.75-3.83 (1.0H, m), 3.88-3.96 (2.0H, m), 4.03-4.20 (2.0H, m), 4.67 (2.0H, d, J = 5.77 Hz), 4.87 (1.0H, d, J = 13.46 Hz), 5.02 (1.0H, d, J = 13.46 Hz), 6.78-6.88 (2.0H, m), 7.35-7.43 (1.0H, m), 8.58 (1.0H, s), 10.36 (1.0H, t, J = 7.00 Hz).

Ejemplo N-69)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-3-

[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.55-1.63 (2.0H, m), 1.75-1.87 (1.0H, m), 1.90-2.00 (2.0H, m), 2.05-2.17 (1.0H, m), 3.17-3.28 (2.0H, m), 3.35 (3.0H, s), 3.70-4.15 (6.0H, m), 4.67 (2.0H, d, J = 5.71 Hz), 4.78 (1.0H, br s), 4.93 (1.0H, br s), 6.79-6.90 (2.0H, m), 7.35-7.44 (1.0H, m), 8.47 (1.0H, s), 10.41 (1.0H, t, J = 7.00 Hz)

Ejemplo N-70)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid [2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.61 (1.0H, m), 1.90-2.00 (2.0H, m), 2.05-2.19 (1.0H, m), 2.57 (3.0H, s), 3.75 (1.0H, q, J = 7.23 Hz), 3.85 (1.0H, q, J = 7.42 Hz), 4.00-4.20 (2.0H, m), 4.34 (1.0H, br s), 4.62 (2.0H, d, J = 5.77 Hz), 4.77-5.05 (4.0H, m), 6.78-6.86 (2.0H, m), 7.12 (1.0H, d, J = 7.69 Hz), 7.18 (1.0H, d, J = 7.97 Hz), 7.25-7.40 (1.0H, m), 7.64 (1.0H, t, J = 7.83 Hz), 8.20 (1.0H, br s), 10.33 (1.0H, br s).

Ejemplo N-71)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$)δ: 1.92-2.01 (2.0H, m), 2.08-2.16 (1.0H, m), 3.31 (1.0H, br s), 3.75 (1.0H, q, J = 7.50 Hz), 3.86 (1.0H, q, J = 7.39 Hz), 4.05-4.21 (2.0H, m), 4.39 (1.0H, s), 4.64 (2.0H, d, J = 5.71 Hz), 4.73-4.92 (2.0H, m), 4.95-5.06 (2.0H, m), 6.80-6.88 (2.0H, m), 7.28-7.42 (3.0H, m), 7.81 (1.0H, t,

J = 6.88 Hz), 8.26 (1.0H, s), 8.65 (1.0H, d, J = 4.03 Hz), 10.32-10.35 (1.0H, m).

Ejemplo N-72)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.61 (1.0H, m), 1.90-2.00 (2.0H, m), 2.05-2.19 (1.0H, m), 2.57 (3.0H, s), 3.75 (1.0H, q, J = 7.23 Hz), 3.85 (1.0H, q, J = 7.42 Hz), 4.00-4.20 (2.0H, m), 4.34 (1.0H, br s), 4.62 (2.0H, d, J = 5.77 Hz), 4.77-5.05 (4.0H, m), 6.78-6.86 (2.0H, m), 7.12 (1.0H, d, J = 7.69 Hz), 7.18 (1.0H, d, J = 7.97 Hz), 7.25-7.40 (1.0H, m), 7.64 (1.0H, t, J = 7.83 Hz), 8.20 (1.0H, br s), 10.33 (1.0H, br s).

Ejemplo N-73)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.13 (6.0H, d, J = 6.21 Hz), 3.56-3.64 (1.0H, m), 3.68-3.71 (2.0H, m), 3.81 (2.0H, br s), 4.41 (2.0H, br s), 4.62 (2.0H, d, J = 6.21 Hz), 4.92 (2.0H, br s), 6.79-6.86 (2.0H, m), 7.31-7.42 (3.0H, m), 7.83 (1.0H, t, J = 7.97 Hz), 8.21 (1.0H, s), 8.65-8.67 (1.0H, m), 10.31 (1.0H, t, J = 10.00 Hz).

Ejemplo N-74)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(3-etoxi-propil)-5-hidroxi-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.14 (3.0H, t, J = 6.97 Hz), 1.90-2.00 (2.0H, m), 2.50 (3.0H, s), 3.46 (2.0H, q, J = 7.05 Hz), 3.53 (2.0H, t, J = 5.62 Hz), 3.70 (2.0H, br s), 4.26 (2.0H, br s), 4.60-4.71 (2.0H, m), 4.66 (2.0H, d, J = 6.04 Hz), 6.14 (1.0H, s), 6.78-6.88 (2.0H, m), 7.35-7.44 (1.0H, m), 8.49 (1.0H, br s), 10.39 (1.0H, br s).

Ejemplo N-75)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.50-1.66 (1.0H, m), 1.89-2.03 (2.0H, m), 2.06-2.21 (1.0H, m), 3.20 (1.0H, br s), 3.78 (1.0H, dd, J = 15.19, 6.97 Hz), 3.83-3.93 (1.0H, m), 3.97-4.18 (2.0H, m), 4.25 (2.0H, br s), 4.59-4.66 (1.0H, m), 4.65 (2.0H, d, J = 5.54 Hz), 4.89 (1.0H, br s), 6.79-6.90 (2.0H, m), 7.13 (1.0H, d, J = 5.04 Hz), 7.19 (1.0H, d, J = 2.01 Hz), 7.33-7.41 (1.0H, m), 7.41-7.46 (1.0H, m), 8.25 (1.0H, br s), 10.30-10.34 (1.0H, br m), 11.69 (1.0H, br s).

Ejemplo N-76)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$)δ: 1.50-1.66 (1.0H, m), 1.89-2.03 (2.0H, m), 2.06-2.21 (1.0H, m), 3.20 (1.0H, br s), 3.78 (1.0H, dd, J = 15.19, 6.97 Hz), 3.83-3.93 (1.0H, m), 3.97-4.18 (2.0H, m), 4.25 (2.0H, br s), 4.59-4.66 (1.0H, m), 4.65 (2.0H, d, J = 5.54 Hz), 4.89 (1.0H, br s), 6.79-6.90 (2.0H, m), 7.13 (1.0H, d, J = 5.04 Hz), 7.19 (1.0H, d, J = 2.01 Hz), 7.33-7.41 (1.0H, m), 7.41-7.46 (1.0H, m), 8.25 (1.0H, br s), 10.30-10.34 (1.0H, br m), 11.69 (1.0H, br s).

Ejemplo N-77)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahirdo-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.51-1.68 (1.0H, m), 1.91-2.02 (2.0H, m), 2.06-2.20 (1.0H, m), 3.22 (1.0H, s), 3.79 (1.0H, dd, J = 15.36, 6.97 Hz), 3.85-3.95 (1.0H, m), 4.01-4.35 (4.0H, m), 4.64 (2.0H, d, J = 5.87 Hz), 4.94 (2.0H, br s), 6.29 (1.0H, d, J = 3.02 Hz), 6.35 (1.0H, d, J = 1.85 Hz), 6.78-6.87 (2.0H, m), 7.32-7.42 (1.0H, m), 7.47 (1.0H, d, J = 1.85 Hz), 8.20 (1.0H, s), 10.31 (1.0H, t, J = 7.00 Hz).

Ejemplo N-78)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahirdo-furan-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.51-1.68 (1.0H, m), 1.91-2.02 (2.0H, m), 2.06-2.20 (1.0H, m), 3.22 (1.0H, s), 3.79 (1.0H, dd, J = 15.36, 6.97 Hz), 3.85-3.95 (1.0H, m), 4.01-4.35 (4.0H, m), 4.64 (2.0H, d, J = 5.87 Hz), 4.94 (2.0H, br s), 6.29 (1.0H, d, J = 3.02 Hz), 6.35 (1.0H, d, J = 1.85 Hz), 6.78-6.87 (2.0H, m), 7.32-7.42 (1.0H, m), 7.47 (1.0H, d, J = 1.85 Hz), 8.20 (1.0H, s), 10.31 (1.0H, t, J = 7.00 Hz).

Ejemplo N-79)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2-etoxi-etil)-1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3.0H, t, J = 6.97 Hz), 3.55 (2.0H, q, J = 6.99 Hz), 3.68-3.84 (3.0H, m), 4.26 (2.0H, s), 4.65 (2.0H, d, J = 5.88 Hz), 4.85 (2.0H, br s), 6.30 (1.0H, d, J = 3.36 Hz), 6.38 (1.0H, t, J = 2.43 Hz), 6.79-6.90 (2.0H, m), 7.33-7.43 (1.0H, m), 7.48 (1.0H, t, J = 0.92 Hz), 8.22 (1.0H, s), 10.32 (1.0H, t, J = 7.00 Hz), 11.66 (1.0H, br s).

Ejemplo N-80)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(3-etoxi-propil)-1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.16 (3.0H, t, J = 7.05 Hz), 1.90-2.01 (2.0H, m), 3.47 (2.0H, q, J = 6.99 Hz), 3.54 (2.0H, t, J = 5.62 Hz), 3.70 (2.0H, br s), 4.23 (2.0H, s), 4.65 (2.0H, d, J = 5.54 Hz), 6.32 (1.0H, d, J = 2.85 Hz), 6.38 (1.0H, dd, J = 3.27, 1.76 Hz), 6.79-6.87 (2.0H, m), 7.32-7.44 (1.0H, m), 7.48 (1.0H, dd, J = 1.93, 0.76 Hz), 8.29 (1.0H, s), 10.34 (1.0H, t, J = 7.00 Hz).

Ejemplo N-81)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(3-propxi-propil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 0.92 (3.0H, t, J = 7.39 Hz), 1.53-1.65 (2.0H, m), 1.92-2.03 (2.0H, m), 3.39 (2.0H, t, J = 6.71 Hz), 3.55 (2.0H, t, J = 5.54 Hz), 3.71 (2.0H, br s), 4.24 (2.0H, s), 4.61-4.85 (2.0H, m), 4.66 (2.0H, d, J = 5.88 Hz), 6.33 (1.0H, d, J = 3.36 Hz), 6.39 (1.0H, br s), 6.80-6.91 (2.0H, m), 7.33-7.44 (1.0H, m), 7.49 (1.0H, br s), 8.30 (1.0H, s), 10.33-10.36 (1.0H, br m).

Ejemplo N-82)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metil-etil)-4,6-dioxo-1-(3-oxo-butil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.22 (2H, t), 2.24 (3H, s), 2.74 (2H, br), 3.40 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 3.68 Hz), 3.78 (2H, t, J = 3.68 Hz), 4.68 (2H, s, J = 5.71 Hz), 4.77 (2H, br), 6.77-6.91 (2H, m), 7.36 (1.0 H, m), 8.40 (1.0H, s), 10.35 (1.0H, s), 11.66 (1.0H, br)

Ejemplo N-83)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-etilo-5-hidroxi-3-(3-isopropil-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid]2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.22 Hz), 1.91-1.99 (2H, m), 3.15 (2H, q, J = 7.16 Hz), 3.58 (2H, t, J = 5.71 Hz), 3.59 (1H, q, J = 6.2 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.71 Hz), 4.71 (2H, d, J = 5.88 Hz), 4.74 (2H, br), 6.81-6.90 (2H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 8.50 (1.0H, s), 10.43 (1H, s), 11.74 (1H, s).

Ejemplo N-84)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-3-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 4.21 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.88 Hz), 4.79 (2H, s), 5.01 (1H, s), 6.82-6.86 (1.0H, m), 7.03 (1H, dd, J = 5.20, 3.53 Hz), 7.11-7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.72 Hz), 7.36-7.38 (2.0H, m), 7.77 (1H, td, J = 7.68, 1.73 Hz), 8.28 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.04 Hz), 10.30 (1H, t, J = 6.04 Hz).

Ejemplo N-85)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 4.24 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.88 Hz), 4.82 (2H, br), 4.85 (2H, s) 6.40 (1H, dd, J = 3.27, 1.93 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.36 Hz), 6.80-6.89 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 7.72 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.41-7.42 (1H, m), 7.77 (1H, td, J = 7.72, 1.68 Hz), 8.28 (1.0H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.70 Hz), 10.30 (0.6H, t, J = 5.71 Hz).

Ejemplo N-86)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-adamantan-1-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.58-1.77 (15H, m), 2.03 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.88 Hz), 4.80 (2H, br), 6.79-6.88 (2H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 7.78 (1H, dt, J = 7.55, 1.68 Hz), 8.32 (1H, s), 8.63-8.66 (1H, m), 10.36 (1H, t, J = 5.88 Hz), 11.73 (1H, br).

Ejemplo N-87)

Dietil éster del ácido {2-[7-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-1-il]-etil}-fosfónico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.37 (6H, t, J = 7.14 Hz), 2.00 (2H, s), 3.34 (2H, br) 3.41 (3H, s), 3.66 (2H, br), 3.74 (2H, br), 4.15 (4H, q, J = 7.14 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.04 Hz), 4.82 (2H, s), 6.79-6.88 (2.1H, m), 7.37-7.42 (1.0H, m), 8.51 (1.0H, s), 10.36 (1.0H, t, J = 5.91 Hz), 11.58 (1H, br).

Ejemplo N-88)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 4.18 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.88 Hz), 4.69 (2H, br), 4.73 (2H, s), 6.01 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.83-6.88 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.72 Hz), 7.32-7.45 (3H, m), 7.75 (1H, td, J = 7.68, 1.79 Hz), 8.30 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.04 Hz), 10.32 (1H, t, J = 5.88 Hz).

Ejemplo N-89)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.22 (2H, t, J = 8.73 Hz), 4.19 (2H, s), 4.60 (2.0H, t, J = 8.64 Hz), 4.73 (4H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.39 Hz), 6.78-6.87 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.06 Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.78 (1H, t, J = 7.30 Hz), 8.24 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.70 Hz), 10.29 (1H, t, J = 8.73 Hz), 11.78 (1H, br).

Ejemplo N-90)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 4.23 (3H, s), 4.27 (4H, s), 4.62 (2H, d, J = 6.04 Hz), 4.71 (4H, s), 6.78-6.87 (5H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.72 Hz), 7.34-7.42 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 6.71 Hz), 8.23 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.87 Hz), 10.30 (1H, d, J = 6.04 Hz), 11.81 (1H, br).

Ejemplo N-91)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.32-3.98 (9H, m), 4.43 (2H, br), 4.63 (2H, d, J = 5.87 Hz), 4.94 (2H, br), 6.80-6.88 (2H, m), 7.32-7.45 (3H, m), 7.86 (1H, t, J = 8.73 Hz), 8.27 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.87 Hz), 10.30 (1.0H, d, J = 5.87 Hz), 11.60 (1H, br).

Ejemplo N-92)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-(2-dietilamino-etil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.03 (6.0H, t, J = 7.05 Hz), 2.56 (4H, q, J = 7.23 Hz), 2.66 (2H, t, J = 4.89 Hz), 3.16 (2H, br), 3.38 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 5.20 Hz), 3.76 (2H, br), 4.66 (2H, d, J = 5.87 Hz), 4.90 (2H, s), 6.79-6.88 (2H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 8.54 (1H, s), 10.40 (1.0H, t, J = 5.79 Hz).

Ejemplo N-93)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropil-propil)-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.13 (6H, d, J = 6.04 Hz), 1.91-1.99 (2H, m), 2.55 (1H, t, J = 2.52 Hz), 3.54 (2H, t, J = 5.71 Hz), 3.58 (1H, t, J = 6.21 Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.71 Hz), 3.94 (2H, d, J = 2.35 Hz), 4.67 (2H, d, J = 5.87 Hz), 4.85 (2H, s), 6.79-6.88 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 8.57 (1H, s), 10.38 (1H, br), 11.74 (1H, br).

Ejemplo N-94)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-(4-etil-4-hidroxi-hexil)-5-hidroxi-3-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.39 Hz), 1.50 (4H, q, J = 7.39 Hz), 1.46-1.57 (4H, m), 3.09 (2H, br), 3.39 (3H, s), 3.66 (2H, t, J = 4.12 Hz), 3.74 (2H, br), 4.67 (2H, d, J = 5.54 Hz), 4.80 (2H, br), 6.80-6.87 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 8.50 (1H, s), 10.41 (1.0H, t, J = 5.54 Hz), 11.60 (1H, br).

Ejemplo N-95)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.13 (6H, d, J = 6.13 Hz), 1.92-2.01 (2H, m), 3.52-3.60 (3H, m), 3.75 (2H, br), 4.36 (2H, br), 4.66 (2H, d, J = 5.88 Hz), 4.81 (2H, br), 6.81-6.90 (2.0H, m), 7.35-7.43 (3H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.36 (1.0H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.03 Hz), 10.38 (1H, s), 11.87 (1H, br).

Ejemplo N-96)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxietil)-4,6-dioxo-1-tiazol-4-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.39 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 4.53 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.03 Hz), 4.43 (2H, br), 4.65 (2H, d, J = 5.88 Hz), 4.90 (2H, br), 6.81-6.88 (2H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.51 Hz), 10.32 (1H, t, J = 5.21 Hz), 11.68 (1H, br).

272

Ejemplo N-97)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxietil)-1-[1,2,4] oxadiazol-3-ilmetil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7 -carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 3.34 (3H, s), 3.66 (2H, t, J = 4.50 Hz), 3.75 (2H, br), 4.44 (2H, br), 4.62 (2H, d, J = 5.95 Hz), 4.89 (2H, br), 6.78-6.85 (2H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.25 (1H, t, J = 5.64 Hz).

Ejemplo N-98)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(2-metoxietil)-1-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxilico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.74 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 4.50 Hz), 3.76 (2H, t, J = 4.27 Hz), 4.27 (2H, br), 4.60 (2H, d, J = 5.80 Hz), 4.86 (2H, br), 6.76-6.85 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.29-7.37 (1H, m), 8.16 (1.0H, s), 10.26 (1H, t, J = 5.95 Hz), 11.65 (1H, br).

Ejemplo N-99)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-5-hidroxi-3-(2-metoxietil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxilico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.63 (3H, br), 3.97 (3H, br), 4.62 (2H, d, J = 5.64 Hz), 4.75 (2H, br), 6.77-6.86 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 8.21 (1H, s), 10.22 (1H, t, J = 5.64 Hz), 11.57 (1H, br).

Ejemplo N-100)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-3-(3-

isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 0.00 (2H, br), 0.58 (2H, br), 0.84-0.97 (1H, m), 1.10 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.86-1.94 (2H, m), 2.91 (2H, br), 3.47-3.57 (3H, m), 3.65 (2H, br), 4.64 (2H, d, J = 5.80 Hz), 4.77 (2H, br), 6.76-6.85 (2H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 8.52 (1H, s), 10.38 (1H, t, J = 5.80 Hz), 11.70 (1H, br).

Ejemplo N-101)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.13 (6H, d, J = 6.04 Hz), 1.93-2.01 (2H, m), 3.4-3.59 (3H, m), 3.75 (2H, br), 4.49 (2H, br), 4.67 (2H, d, J = 5.54 Hz), 4.86 (2H, br), 6.82-6.89 (2H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.32 (1H, br).

Ejemplo N-102)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-1-(2-metoxietil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.13 (6H, d, J = 6.04 Hz), 1.88-1.97 (2H, m), 3.25 (2H, br), 3.38 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 5.54 Hz), 3.56-3.60 (2H, m), 3.67 (2H, br), 4.67 (2H, d, J = 6.21 Hz), 4.82 (2H, br), 6.79-6.88 (2H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 8.51 (1H, s), 10.42 (1H, t, J = 6.04 Hz), 11.79 (1H, br).

Ejemplo N-103)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-

4,6-dioxo-1-tiazol-4-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.12 (6H, d, J = 6.04 Hz), 1.91-2.00 (2H, m), 3.52-3.59 (3H, m), 3.74 (2H, br), 4.40 (2H, br), 4.64 (2H, d, J = 5.71 Hz), 4.82 (2H, br), 6.80-6.87 (2H, m), 7.31-7.41 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.34 (1H, t, J = 5.71 Hz), 11.64 (1H, br).

Ejemplo N-104)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetil)-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.09 (6H, d, J = 6.21 Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.49-3.57 (3H, m), 3.99 (2H, br), 4.65 (2H, d, J = 5.71 Hz), 4.65 (2H, br), 6.79-6.89 (2H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 8.29 (1H, s), 10.29 (1H, t, J = 5.71 Hz), 11.77 (1H, br).

Ejemplo N-105)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-1-(3-metoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.14 (6H, d, J = 6.04 Hz), 1.78 (2H, br), 1.88-1.97 (2H, m), 3.17 (2H, t, J = 6.71 Hz), 3.35 (3H, s), 3.46-3.58 (5H, m), 3.68 (2H, br), 4.66 (2H, d, J = 6.04 Hz), 4.71 (2H, br), 6.80-6.87 (2.4H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 8.46 (1H, s), 10.41 (1H, t, J = 6.71 Hz), 11.75 (1H, br).

Ejemplo N-106)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-1-

(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.10 (6H, d, J = 6.04 Hz), 1.88-1.96 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.50-3.56 (3H, m), 3.71 (2H, br), 4.25 (2H, br), 4.66 (2H, d, J = 6.21 Hz), 4.66 (2H, br), 6.79-6.89 (2H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 8.48 (1H, s), 10.37 (1H, t, J = 6.21 Hz), 11.85 (1H, br).

Ejemplo N-107)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-isopropil-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.71 Hz), 4.27 (2H, br), 4.60 (2H, d, J = 5.80 Hz), 4.76 (2H, s), 4.90 (1H, q, J = 6.71 Hz), 6.75-6.84 (2H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J = 8.54, 6.86 Hz), 8.22 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 4.12 Hz), 10.31 (1H, t, J = 6.71 Hz), 11.89 (1H, br).

Ejemplo N-108)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-isopropil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.32 (6H, d, J = 6.71 Hz), 4.35 (2H, br), 4.62 (2H, d, J = 5.80 Hz), 4.78 (2H, br), 4.92 (1H, q, J = 6.79 Hz), 6.76-6.85 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.27 (1H, t, J = 6.79 Hz).

Ejemplo N-109)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.09 (6H, d, J = 6.10 Hz), 1.83-1.91 (2H, m), 3.48-3.55 (3H, m), 3.62 (2H, br), 4.06 (2.5H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.80 Hz), 4.62 (2H, br), 6.45 (1H, s), 6.76-6.84 (2H, m), 7.31-7.39 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.68 Hz), 8.38 (1H, s), 10.33 (1H, t, J = 5.80 Hz), 11.75 (2H, br).

Ejemplo N-110)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-3-(3-metoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.85-1.94 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.46 (2H, t, J = 5.64 Hz), 3.61 (2H, br), 4.05 (2H, br), 4.62 (2H, d, J = 5.80 Hz), 4.62 (2H, br), 6.45 (1H, d, J = 1.07 Hz), 6.76-6.85 (2H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, t, J = 1.68 Hz), 8.37 (1H, s), 10.31 (1H, t, J = 5.80 Hz), 11.70 (1H, br).

Ejemplo N-111)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2-etoxietil)-5-hidroxi-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.15 (3.0H, t, J = 7.02 Hz), 2.46 (3H, s), 3.48 (2.4H, q, J = 7.02 Hz), 3.65 (2H, t, J = 4.12 Hz), 3.75 (2H, br), 4.23 (2H, br), 4.63 (2H, d, J = 5.95 Hz), 4.74 (2H, br), 6.09 (1H, s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 8.40 (1H, s), 10.31 (1H, t, J = 5.95 Hz), 11.66 (1H, br).

Ejemplo N-112)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-isopropil-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.33 (6H, d, J = 7.22 Hz), 2.52 (3H, s), 4.22 (2H, br), 4.67 (2H, d, J = 5.88 Hz), 4.67 (2H, br), 4.91 (1H, q, J = 7.22 Hz), 6.15 (1H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 8.48 (1H, s), 10.38 (1H, t, J = 5.54 Hz), 11.89 (1H, br).

Ejemplo N-113)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-3-ilmetil-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.93-2.03 (3H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 3.19 (1H, br), 3.76-3.84 (1H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.02-4.17 (4H, m), 4.66 (2H, d, J = 5.54 Hz), 4.66 (1H, br), 4.89 (1H, br), 6.49 (1H, s), 6.80-6.89 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.38 (1H, s), 10.35 (1H, br), 11.67 (1H, br).

Ejemplo N-114)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-3-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.47 (3H, s), 4.12 (2H, br), 4.65 (2H, d, J = 5.54 Hz), 4.65 (2H, br), 4.96 (2H, br), 6.01 (1H, s), 6.79-6.88 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J = 5.20, 3.36 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.85 Hz), 7.21-7.41 (2H, m), 8.41 (1H, s), 10.31 (1H, br), 11.56 (1H,br).

Ejemplo N-115)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-1-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 2.48 (3H, s), 4.17 (2H, br), 4.67 (2H, d, J = 6.21 Hz), 4.73 (2H, br), 4.81 (2H, br), 6.07 (1. H, s), 6.40 (1H, dd, J = 3.36, 1.85 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.36 Hz), 6.81-6.90 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 8.44 (1H, s), 10.32 (1H, br), 11.58 (1H, br).

Ejemplo N-116)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4] triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.93-2.03 (3H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 3.19 (1H, br), 3.76-3.84 (1H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.02-4.17 (4H, m), 4.66 (2H, d, J = 5.54 Hz), 4.66 (1H, br), 4.89 (1H, br), 6.49 (1H, s), 6.80-6.89 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.38 (1H, s), 10.35 (1H, br), 11.67 (1H, br).

Ejemplo N-117)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxilico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.12 (6H, d, J = 6.04 Hz), 1.90-1.98 (2H, m), 3.51-3.59 (3H, m), 3.70 (2H, br), 4.24 (2H, s), 4.65 (2H, d, J = 5.71 Hz), 4.70 (2H, br), 6.32 (1H, d, J = 3.19 Hz), 6.37-6.39 (1H, m), 6.79-6.88 (2H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.68 Hz), 8.30 (1H, s), 10.35 (1H, br), 11.80 (2H, br).

Ejemplo N-118)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.85 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, d), 4.47 (2H, s), 4.98 (2H, br s), 6.98-7.59 (6H, m), 7.81 (1H, s), 10.17 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.86 (1H, s).

Ejemplo N-119)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(3-propoxi-propil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.82 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.87 (3H, s), 3.29 (2H, t, J = 10 Hz), 3.42 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.51-3.55 (2H, m), 4.53 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.80 (2H, s), 7.08 (01H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.27 (1H, s), 10.37 (1H, s).

Ejemplo N-120)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.69 (3H, s), 3.16 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.54 (6H, m), 4.76 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.06 Hz), 7.10 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.39 (1H, m), 8.22 (1H, s), 10.35 (1H, s).

Ejemplo N-121)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro- 1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.61 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.42-3.51 (6H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.84 (2H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.41 (1H, m), 8.25 (1H, s), 10.38 (1H, s).

Ejemplo N-122)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.72 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.56(2H, s), 4.80 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.06 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.40 (1.0H, dd, J = 15.4, 8.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.24 (1H, s), 10.30 (1H, t, J = 6.0 Hz).

Ejemplo N-123)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.82 (3H, s), 3.01 (1H, dd, J = 16.2, 6.6 Hz), 3.56-3.85 (2H, m), 4.50 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.78-5.12 (4H, m), 6.77-6.86 (2H, m), 7.03-7.12 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 15.3, 8.6 Hz), 8.21 (1H, s), 10.39 (1H, s), 11.59 (1H, br s).

Ejemplo N-124)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(3-fenoxi-propil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.06 (2H, dd, J = 10.6, 4.0 Hz), 2.88 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.84 (2H, s), 6/90-7.30 (m, 8H), 8.26 (1H, s), 10.36 (1H, s).

Ejemplo N-125)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-

piran-4-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 1.24 (2H, m), 1.58 (1H, d, J = 12.4 Hz), 1.91 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.36 (4H, m), 3.85 (2H, d, J = 9.4 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.83 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J = 9.5, 7.1 Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 15.4, 8.6 Hz), 8.29 (1H, s), 10.35 (1H, t, J = 5.5 Hz).

Ejemplo N-126)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(2-propoxi-etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.48 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.83 (2H, s), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.41 (1H, m), 8.28 (1H, s), 10.34 (1H, t, J = 5.7 Hz), 11.73 (1H, br s).

Ejemplo N-127)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-3-(2-fenoxi-etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 2.87 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.53 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.95 (2H, s), 7.18 (8H, m), 8.31 (1H, s,), 10.32 (1H, t, J = 6.0 Hz).

Ejemplo N-128)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(3-etoxi-propil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.82 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.87 (3H, s), 3.42 (4H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.82 (2H, s), 7.06 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.30 (1H, s), 10.33 (1H, t,

J = 6.0 Hz).

Ejemplo N-129)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2-dimetilamino-etil)-5-hidroxi-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.10 (6H, s), 2.82 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.85 (2H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.41 (1H, m), 8.31 (1H, s), 10.32 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.81 (1H, br s).

Ejemplo N-130)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.81-1.90 (2H, m), 3.24 (3.6H, s), 3.39 (2H, t, J = 7.13 Hz), 3.55 (2H, t, J = 7.13 Hz), 4.35 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.93 (2H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.19-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.81 (2H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.9, 0.8 Hz), 10.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.80 (1H, br s).

Ejemplo N-131)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-prop-2-inil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.85 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.51 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.53 (1H, s), 4.12 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.93 (2H, s), 7.07 (1H, m), 7.20-7.28 (1 H, m), 7.40 (1H, dd, J = 15.36, 8.64 Hz), 8.34 (1H, s), 10.28 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.79 (1H, br s).

Ejemplo N-132)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(2-etoxi-etil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.39-3.70 (6H, m), 4.36 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.97 (2H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.19-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, t, J = 8.0, 2.2 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.9, 0.8 Hz), 10.16 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.73 (1H, s).

Ejemplo N-133)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-(3-etoxi-propil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.80-1.89 (2H, m), 3.39-3.45 (4H, m), 3.56 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.35 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.93 (1H, s), 7.06 (1H, dt, J = 11.6, 4.3 Hz), 7.27 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (2H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.0Hz), 10.17 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.81 (1H, s).

Ejemplo N-134)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.00 (2H, m), 0.37 (2H, s), 0.88 (1.H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.49 (2H, dd, J = 13.7, 6.4 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.89 (2H, s), 7.06 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, m), 8.30 (1H, s), 10.30 (1H, t, J = 5.9 Hz).

Ejemplo N-135)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-3-(3-metoxi-

propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76-1.85 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.33 (6H, m), 3.49 (2H, dd, J = 12.2, 5.0 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.84 (2H, s), 7.02-7.09 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 15.3, 8.6 Hz), 8.20 (1H, s), 10.34 (1H, s).

Ejemplo N-136)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1,3-bis-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 1.66 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 3.0 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.35-3.62 (6H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.87 (2H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 8.19 (1H, s), 10.33 (1H, t, J = 5.5 Hz).

Ejemplo N-137)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-1-metil-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.78 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.33-3.43 (3H, m), 4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.81 (2H, m), 7.05 (1H, td, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.23 (1H, dt, J = 13.7, 5.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 15.3, 8.5 Hz), 8.23 (1H, s), 10.38 (1H, s), 11.82 (1H, s).

Ejemplo N-138)
2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-tiazol-4-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico
RMN (DMSO-d_6) δ: 1.88 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.56 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.42 (s, 2H), 4.45 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.96 (2H, s),

7.07 (1H, m), 7.19-7.27 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 15.3, 8.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.10 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.17 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.84 (1H, s).

Ejemplo N-139)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.20 (3H, br s), 3.25 (3H, s), 3.32 (2H, m), 3.44 (1H, m), 4.31 (1H, br s), 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.79 (1H, m), 4.95 (2H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.19-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.80 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.0 Hz), 10.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.88 (1H, s).

Ejemplo N-140)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.18 (3H, br s), 2.38 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.42-3.54 (3H, m), 4.30 (2H, br s), 4.50 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.82 (2H, m), 6.41 (1H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.24 (1H, dt, J = 13.7, 5.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 15.4, 8.7 Hz), 8.00 (1H, s), 10.19 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.84 (1H, s).

Ejemplo N-141)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.84 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 6.1 Hz),

3.55 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, s), 4.48 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.84 (2H, br s), 7.04-7.39 (5H, m), 7.57 (1H, dd, J = 4.9, 2.9 Hz), 7.79 (1H, s), 10.19 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.85 (1H, s).

Ejemplo N-142)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-(3-isopropoxi-propil)-4,6-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.46 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.76-1.84 (2H, m), 3.49 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.83 (2H, m), 7.03-7.39 (6H, m), 7.56 (1H, dd, J = 5.0, 2.9 Hz), 7.80 (1H, s), 10.19 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.90 (1H, s).

Ejemplo N-143)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4,6-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.19 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.37-3.62 (3H, m), 4.21 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.74-4.90 (2H, m), 7.02-7.35 (5H, m), 7.57 (1H, dd, J = 5.0, 2.9 Hz), 7.68 (1H, s), 10.16 (1H, t, J = 5.9 Hz), 11.92 (1H, s).

Ejemplo N-144)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.26 (2H, m), 1.61 (2H, d, J = 12.4 Hz), 1.95 (1H, m), 3.23 (4H, m), 3.85 (2H, d, J = 9.7 Hz), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.4 Hz),

4.96 (2H, br s), 7.07 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.29 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.82 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 10.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.80 (1H, s).

Ejemplo N-145)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[3-(2-oxo-1-il)-propil]-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76-1.98 (4H, m), 2.22 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.22-3.44 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.95 (2H, br s), 7.02-7.38 (5H, m), 7.56 (1H, dd, J = 5.0, 2.9 Hz), 7.76 (1H, s), 10.16 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.82 (1H, s).

Ejemplo N-146)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-etil-5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.05 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.43-3.56 (3H, m), 4.55 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.75 (1H, m), 4.84 (2H, s), 7.08 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 15.4, 8.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 13.6 Hz), 10.31 (1H, t, J = 5.8 Hz), 11.85 (1H, s).

Ejemplo N-147)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-1-etil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.10-3.78 (3H, m), 3.07-3.75 (11H, m), 4.51 (2H, d, J =

6.0 Hz), 4.84 (2H, s), 7.05-7.11 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 15.4, 8.6 Hz), 8.20 (1H, s), 10.35 (1H, t, J = 6.0 Hz).

Ejemplo N-148)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.15-1.29 (2H, m), 1.57 (2H, d, J = 12.4 Hz), 1.91 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.25 (8H, m), 3.84 (2H, d, J = 11.3 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.90 (2H, br s), 7.06 (1H, dt, J = 11.6, 4.2 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 15.4, 8.6 Hz), 8.26 (1H, s), 10.28 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.73 (1H, s).

Ejemplo N-149)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 3.20 (3H, s), 3.40-3.79 (13H, m), 4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.89 (2H, m), 7.03-7.44 (3H, m), 8.25 (1H, s), 10.28 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.58 (1H, s).

Ejemplo N-150)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(3-propoxi-propil)-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.48 (2H, td, J = 14.0, 7.2 Hz), 1.82 (2H, m), 3.31 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.42 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.55 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.68-5.00 (2H, br s), 7.02-7.39 (5H,

m), 7.56 (1H, dd, J = 4.9, 2.9 Hz), 7.79 (1H, s), 10.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 11.87 (1H, s).

Ejemplo N-151)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(2-propoxi-etil)-1-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 0.84 (3H, s), 1.48 (2H, s), 3.64 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, s), 7.25-7.37 (5H, m), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, s), 10.17 (1H, s), 11.79 (1H, s).

Ejemplo Q-16)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-(2-isopropoxi-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.18 (6.0H, d, J = 6.21 Hz), 2.23 (3.0H, s), 3.59-3.67 (4.0H, m), 3.96 (1.0H, br s), 4.67 (2.0H, d, J = 5.71 Hz), 4.95-5.11 (2.0H, m), 6.80-6.88 (2.0H, m), 7.35-7.45 (1.0H, m), 8.47 (1.0H, s), 10.21 (1.0H, t, J = 7.00 Hz).

Ejemplo Q-17)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-(3-isopropoxipropil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN-1H ($CDCl_3$) δ: 1.12 (6H, d, J = 6.21 Hz), 1.88-1.96 (2H, m), 2.15 (3H, s), 3.49-3.59 (3H, m), 3.58 (1H, br), 4.67 (2H, d, J = 5.87 Hz), 4.93 (1H, br), 5.63 (1H, br), 6.81-6.89 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, br), 8.51 (1H, s), 10.22 (1H, t, J = 5.87 Hz), 11.62 (1H, br).

Ejemplo Q-18)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.47-1.59 (1H, m), 1.79-1.99 (3H, m), 2.51 (3H, s), 3.40-3.49 (1H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.06 (1H, br), 4.55 (2H, d, J = 5.64 Hz), 5.37 (1H, br), 5.63 (1H, br), 7.07 (1H, t, J = 8.54 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 16.40, 6.02 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 15.56, 8.54 Hz), 8.32 (1H, s), 10.20 (1H, t, J = 5.72 Hz), 11.38 (1H, br).

Ejemplo Q-19)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.16 (3H, br s), 2.27 (3H, br s), 3.24 (3H, s), 3.38 (2H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.67 (1H, br s), 5.12 (1H, br s), 5.68 (1H, br s), 7.03-7.44 (3H, m), 8.28 (1H, s), 10.28 (1H, s).

Ejemplo Q-20)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.21 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.89 (1H, m), 2.25 (3H, br s), 3.21 (4H, m), 3.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.88 Hz), 5.31-5.65 (2H, m,), 7.04-7.10 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 15.3, 8.6 Hz), 8.38 (1H, s), 10.22 (1H, t, J = 5.8 Hz), 11.44 (1H, s).

al

Ejemplo Q-21)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 2.30 (3H, s), 3.19-3.77 (9H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.31-5.44 (2H, m), 7.04-7.45 (3H, m), 8.25 (1H, s), 10.27 (1H, s).

Ejemplo Q-22)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-5-hidroxi-3-(3-metoxi-propil)-4,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.79 (2H, m), 2.24 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.52 (2H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.24-5.61 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.41 (1H, m), 8.37 (1H, s), 10.26 (1H, s).

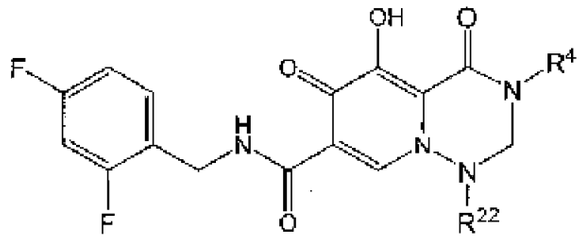
Ejemplo Q-23)

2,4-difluoro-bencilamida del ácido 1-acetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-3-[(S)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirid[2,1-f][1,2,4]triazin-7-carboxílico

RMN (DMSO-d_6) δ: 1.47-1.59 (1H, m), 1.79-1.99 (3H, m), 2.51 (3H, s), 3.40-3.49 (1H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.06 (1H, br), 4.55 (2H, d, J = 5.64 Hz), 5.37 (1H, br), 5.63 (1H, br), 7.07 (1H, t, J = 8.54 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 16.40, 6.02 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 15.56, 8.54 Hz), 8.32 (1H, s), 10.20 (1H, t, J = 5.72 Hz), 11.38 (1H, br).

La presente invención provee adicionalmente el siguiente compuesto.

[Formula Química 153]



(I-6)

En el Compuesto (I-6), R^4 y R^{22} se seleccionan de los siguientes sustituyentes, y la presente invención provee todos los compuestos que se forman a partir de estas combinaciones.

R^4:

metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-adamantilmetilo, 2-adamantilmetilo, dodecahedranometilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, fenilo, picolilo, piperonilmetilo, bencilo, dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, morfolinetilo, fenoxietilo, fenoxipropilo, cubanometilo, tiofenemetilo, furanometilo, tetrahidrofuranometilo, dioxanometilo, tetrahidropiranmetilo, piridilo, tiazolmetilo, oxazolmetilo, 1,2,4-oxadiazolmetilo, 1,3,4-oxadiazolmetilo

R^{22}:

metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-adamantilmetilo, 2-adamantilmetilo, dodecahedranometilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoxietilo, propoxipropilo, propoxibutilo, fenilo, picolilo, piperonilmetilo, bencilo, dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo,

morfolinetilo, fenoxietilo, fenoxipropilo, cubanometilo, tiofenmetilo, furanometilo, tetrahidrofuranometilo, dioxanometilo, tetrahidrapiranmetilo, piridilo, acetilo, metoxiacetilo, benzoilo, cianometilo, 2,2,2-trifluorometilo, triazolmetilo, tetrazolmetilo, tiazolmetilo, oxazolmetilo, 1,2,4-oxadiazolmetilo, 1,3,4-oxadiazolmetilo, neopentilo, carboranometilo, fluorometilo, dimetilúrea, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, tiofensulfonilo, acetamidoetilo, alilo, propargilo, isoxazolmetilo, dimetiltioúrea, crotilo, metoximetilo, 18-coronaéterrmetilo, imidazolmetilo, metilpirrolmetilo

[0021]

Ejemplo Experimental 1

Se investigó la actividad inhibidora de integrasa del VIH con base en el siguiente método de ensayo.

(1) Preparación de solución de ADN

Mediante el mismo método al descrito en el Ejemplo Experimental 1 de WO 2004/024693, se prepararon una solución de ADN de sustrato (2 pmol/μl) y una solución de ADN objetivo (5 pmol/μl). Después que cada solución de ADN objetivo se ebulló una vez, la temperatura se disminuyó lentamente para aparear cadenas complementarias, la cual se usó. Cada secuencia de un ADN de sustrato y un ADN objetivo es como se describe en el mismo Ejemplo Experimental.

(2) Medición de la velocidad de inhibición (valor de IC_{50})

Se disolvió etreptavidina (fabricada por Vector Laboratories) en

una solución amortiguadora de carbonato 0.1 M (composición: Na_2CO_3 90 mM, $NaHCO_3$ 10 mM) a una concentración de 40 µg/ml. Cada 50 µl de esta solución se agregaron a un pozo de una inmunoplaca (fabricada por NUNC), y esto se dejó reposar a 4°C durante la noche para absorberse. Luego, cada pozo fue lavado con un amortiguador de fosfato (composición: NaCl 13.7 mM, KCl 0.27 mM, Na_2HPO_4 0.43 mM, KH_2PO_4 0.14 mM) dos veces times, y se agregaron 300 µl de un amortiguador de fosfato que contiene 1 % de leche descremada para bloquearlo por 30 minutos. Adicionalmente, cada pozo fue lavado con un amortiguador de fosfato dos veces, se agregaron 50 ml de una solución de ADN de sustrato (2 pmol/µl) para absorber a temperatura ambiente por 30 minutos con agitación, y esto se lavó con un aortiguador de fosfato dos veces y, luego, con agua destilada una vez.

Entonces, a cada pozo bien preparado como se describió anteriormente, se le agregaron 12 µl de un amortiguador (composición: MOPS 150 mM (pH7.2), $MnCl_2$ 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, 25% de glicerol, 500 µg/ml de albúmina de suero bovino-fracción V), y 51 µl de una solución de reacción preparada a partir de 39 ml de agua destilada. Luego, se agregaron 9 µl de una solución de integrasa (30 pmol), y la mezcla se mezcló bien. A un pozo, como control negativo (NC), se le agregaron 9 µl de una solución de dilución (composición: MOPS 20 mM (pH7.2), glutamato de potasio 400 mM, EDTA 1 mM, 0.1% de NP-40, 20% de glicerol, DTT 1 mM, úrea 4 M), y esto se mezcló bien usando un mezclador de placa.

Después que la placa fue incubada a 30°C por 60 minutos, la

solución de reacción fue descartada, seguido por lavado con 250 µl de im amortiguador de lavado (composición: MOPS 150 mM (pH7.2), 2-mercaptoetanol 50 mM, 25% de glicerol, 500 µg/ml de albúmina de suero bovino-fracción V) tres veces.

Luego, a cada pozo se le agregaron 12 µl de un amortiguador (composición: MOPS 150 mM (pH7.2), $MgCl_2$ 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, 25% de glicerol, 500 µg/ml de albúmina de suero bovino-fracción V), y 53 µl de una solución de reacción preparada a partir de 41 µl de agua destilada. Adicionalmente, se agregaron 6 µl de una solución de un compuesto de prueba en DMSO a cada pozo, y se agregaron 6 µl d DMSO a un pozo como un control positivo (PC), seguido por buen mezclado usando un mezclador de placa. Después que la placa se incubó a 30°C por 30 minutos, se agregó 1 µl de un ADN objetivo (5 pmol/µl), y esto se mezcló bien usando un mezclador de placa.

Después que cada placa fue incubada a 30°C por 10 minutos, la solución de reacción fue descartada, seguida por lavado con un amortiguador de fosfato dos veces. Luego, un anticuerpo anti-digoxigenina marcado con fosfatasa alcalina (fragmento Fab de oveja: fabricado por Boehringer) se diluyó 200 veces con una solución de dilución de anticuerpo, se agregaron 100 µl del diluyente para unirse a 30°C por 1 hora, y esto se lavó sucesivamente con un amortiguador de fosfato que contiene 0.05 % de Tween20 dos veces, y un amortiguador de fosfato una vez. Luego, se agregaron 150 µl de un amortiguador colorante de fosfatasa alcalina (composición: paranitrofenil fosfato 10 mM (fabricado por Vector Laboratories), $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 100 mM, Tris 100 mM-HCl (pH

9.5)) para reaccionar a 30°C por 2 horas, se agregaron 50 μl de una solución de NaOH 1N para detener la reacción, se midió una absorbancia (OD405 nm) de cada pozo, y se obtuvo una velocidad de inhibición (IC_{50}) de acuerdo con la siguiente ecuación de cálculo.

Velocidad de inhibición (%) = 100[1-{(Cabs.- NCabs.) / (PCabs.- NC abs.)}]

Cabs.; absorbancia de pozo del compuesto

NC abs.: absorbancia del NC

PC abs.: absorbancia del PC

El presente compuesto mostro la fuerte actividad inhibidora de integrasa contra VIH.

[Tabla 1]

Ej No.	IC50 (nM)
O-07	4.8
O-06	3.8
N-15	3.3
N-16	2.6

Ejemplo de Formulación

Un término "ingrediente activo" significa el presente compuesto, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(Ejemplo de Formulación 1)

Una cápsula de gelatina dura se prepara usando los siguientes ingredientes:

	dosis (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	250
Almidón (seco)	200
Estearato de magensio	10
Total	460 mg

(Ejemplo de Formulación 2)

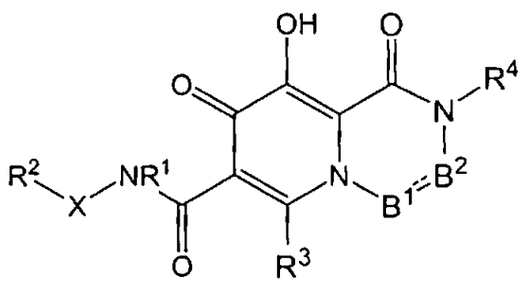
Una tableta se prepara usando los siguientes ingredientes:

	dosis (mg/tableta)
Ingrediente Activo	250
Celulosa (microcristalina)	400
Dióxido de silicona (ahumado)	10
Ácido Esteárico	5
Total	665 mg

Los ingredientes son mezclados, y comprimidos para obtener tabletas, cada una de 665 mg de peso.

Reivindicaciones

Reivindicación 1. Un compuesto de la formula formula:



(I)

(en donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-));

la línea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

uno de B^1 y B^2 es $CR^{20}R^{21}$ y otro e s NR^{22}, en donde la línea quebrada representa la ausencia de un enlace;

Cuando B^2 es NR^{22}, R^4 y R^{22} tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido;

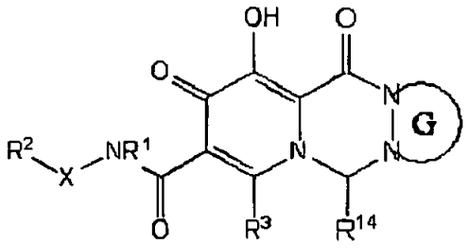
Cuando B^2 es CHR^{21}, R^4 y R^{21} tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido; o

B^1 y B^2 son cada uno independientemente C, CR^{23} o N, en donde B^1 y B^2 tomados juntos pueden formar heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{20}, R^{21}, R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 se selecciona independientemente del mismo grupo de sustitución de R^4), -N= y =N-), hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente

sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido),
una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Reivindicación 2. Un compuesto de la formula:



(I-10)

(en donde,
El anillo G es heterociclo opcionalmente sustituido

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente

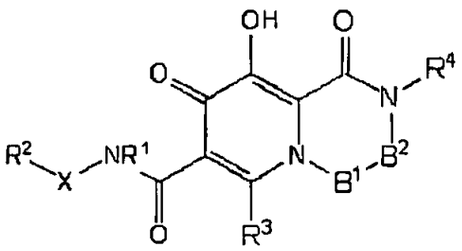
sustituido,

R^{14} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 es independientemente seleccionado del mismo grupo de sustitución de R^4), -N= y =N-), hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo carbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o

sulfonilo sustituido),

de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Reivindicación 3. Un compuesto de la formula:



(I-6)

(en donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a se selecciona de hidrógeno o alquiló inferior), -N= y =N-));

uno de B^1 y B^2 es $CR^{20}R^{21}$ y otro es NR^{22};

R^{20}, R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi,

amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarobonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido), de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Reivindicación 4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es $CR^{20}R^{21}$ y B^2 es NR^{22} (R^{20}, R^{21} y R^{22} son los mismos que se definieron en la Reivindicación 3).

Reivindicación 5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3; sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} y B^2 es $CR^{20}R^{21}$ (R^{20}, R^{21} y R^{22} son los mismos que se definieron en Reivindicación 3).

Reivindicación 6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} (R^{22} es igual al definido en la Reivindicación 3) y B^2 es CH_2.

Reivindicación 7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3,

sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} (R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido), y B^2 es CH_2.

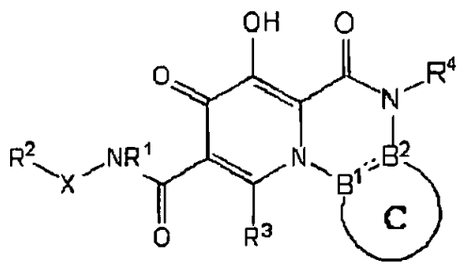
Reivindicación 8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R^4 es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido.

Reivindicación 9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} (R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido), B^2 es CH_2 y R^4 es alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo

alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido.

Reivindicación 10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde B^1 es NR^{22} (R^{22} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquiloamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi, ciano, halógeno, carbamoilo opcionalmente sustituido, acilamino alquinilo inferoir, hidroxi), cicloalquilo, cicloalquilo alquilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), benzoilo opcionalmente sustituido (sustituyente: alcoxi inferior), sulfonilo sustituido (sustituyente: alquilo inferior, arilo, heterociclo)), B^2 es CH_2 y R^4 es alquilo inferior opcionalmente sustituido (sustituyente: amino, alquilamino inferior, alcoxi inferior, ariloxi), cicloalquilo, cicloalquilo alquilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido).

Reivindicación 11. Un compuesto de la formula:



(I-9)

(en donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

el anillo C es heterociclo opcionalmente sustituido o carbocilo opcionalmente sustituido;

B^1 y B^2 son independientemente C, CR^{23} o N;

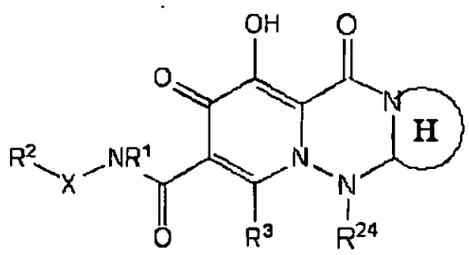
R^{23} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido),

la línea quebrada representa la presencia o ausencia de un enlace;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior

opcionalmente sustituido, heterociclooxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxi sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede estar intervenido por un grupo heteroátomo seleccionado de CO, O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a se seleccioa de hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-));
de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

Reivindicación 12. Un compuesto de la formula:



(I-12)

(en donde,

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

X es un enlace sencillo, un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 y NH, o alquileno inferior o alquenileno inferior cada uno puede estar intervenido por el grupo heteroátomo;

R^2 es arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterociclico opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido,

El anillo H es heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{24} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxi, amino opcionalmente sustituido, alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilocarbonilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, arilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclo alquilocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloxicarbonilo opcionalmente

sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, tioúrea sustituida o sulfonilo sustituido),
de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

Reivindicación 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior.

Reivindicación 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde X es alquileno inferior; R^2 es fenilo o fenilo sustituido con al menos halógeno.

Reivindicación 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R^3 es hidrógeno.

Reivindicación 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 to 12, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior; X es alquileno inferior; R^2 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos; R^3 es hidrógeno.

Reivindicación 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-041390- -00000-0000

Fecha: 2008-04-23 16:03:53 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTE[YII Eve: 378 FASENACIONAL/
Act: 411 PRESENTACION Folios: 314

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 23 ABR. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 41390
	Solicitud internacional	PCT/JP2006/321335
	Fecha inicio fase nacional	27/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7332

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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 JUN. 2008
jfernand