



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 893**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07802503 .8**

96 Fecha de presentación : **06.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2057125**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.05.2009**

54

Título: **Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.**

30

Prioridad: **16.08.2006 US 838272 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **Kennedy-Smith, Joshua;**
Palmer, Wylie Solang y
Sweeney, Zachary Kevin

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 360 893 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

5 La invención se refiere al campo de la terapia antiviral y, en particular, con los compuestos no nucleosídicos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH y son útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La invención proporciona nuevos compuestos pirazol de acuerdo con la fórmula I, para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el VIH, el SIDA o el CRS, utilizando dichos compuestos en monoterapia o en terapia de combinación.

10 El virus de la inmunodeficiencia humana VIH es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario, en particular de las células T CD4⁺, con una consiguiente susceptibilidad a las infecciones oportunistas. La infección por VIH también está asociada con un complejo relacionado con el SIDA (CRS) previo, un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso.

15 El genoma del VIH, al igual que el de otros retrovirus, codifica los precursores de proteínas conocidas como gag y gag-pol, que son procesados por la proteasa viral para proporcionar la proteasa, la transcriptasa inversa (TI), la endonucleasa/ integrasa y las proteínas estructurales maduras del núcleo del virus. La interrupción de este procesado evita la producción de un virus plenamente infeccioso. Se han invertido esfuerzos considerables para controlar el VIH mediante la inhibición de las enzimas codificadas por el virus.

20 La quimioterapia disponible actualmente está dirigida hacia los dos enzimas virales cruciales: la proteasa y la transcriptasa inversa del VIH. (J. S. G. Montaner *et al.*, *Antiretroviral therapy: 'the state of the art'*, *Biomed & Pharmacother.* **1999** 53:63- 72; R. W. Shafer y D. A. Vuitton, *Highly active retroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type*, *Biomed. & Pharmacother.*, 1999, 53:73-86; E. De Clercq, *New Developments in Anti-HIV Chemotherap.* *Curr. Med. Chem.* **2001** 8:1543-1572). Se han identificado dos clases generales de inhibidores ITI: los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI). En la actualidad el co-receptor CCR5 ha surgido como una potencial diana para la quimioterapia anti-VIH (D. Chantry, *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2004** 9(1):1-7; C. G. Barber, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2004** 5(8):851-861; D. Schols, *Curr. Topics Med. Chem.* **2004** 4(9):883-893; N. A. Meanwell y J. F. Kadow, *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2003** 6(4):451-461).

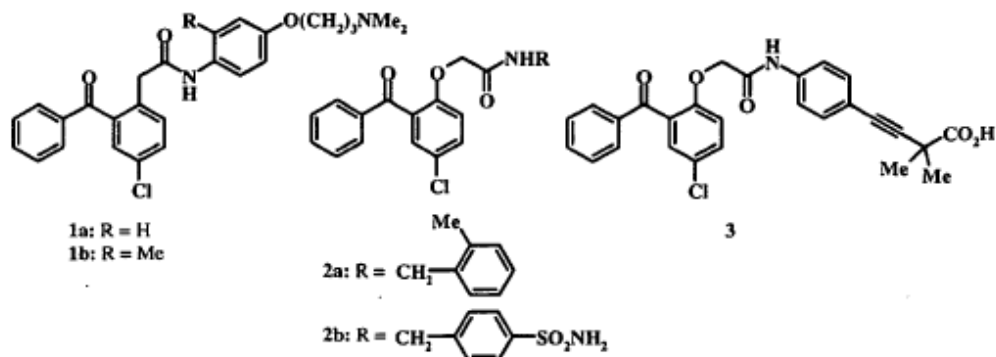
35 Los INTI normalmente son análogos de los 2',3'-didesoxinucleósidos (ddN) que han de ser fosforilados antes de interaccionar con la TI viral. Los correspondientes trifosfatos funcionan como inhibidores competitivos o sustratos alternativos para la TI viral. Cuando se incorporan a los ácidos nucleicos, los análogos de nucleósido finalizan el proceso de elongación de la cadena. La transcriptasa inversa del VIH tiene la capacidad de editar el DNA, lo que permite a las cepas resistentes superar el bloqueo rompiendo los análogos de nucleósido, y continuar la elongación. Los INTI utilizados actualmente en la práctica clínica incluyen la zidovudina (AZT), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) y tenofovir (PMPA).

40 Los INNTI se descubrieron inicialmente en 1989. Los INNTI son inhibidores alostéricos que se unen de forma reversible a un sitio diferente del de unión del sustrato de la transcriptasa inversa del VIH, alterando de esta manera la forma del centro activo o bloqueando la actividad polimerasa (R. W. Buckheit, Jr., *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection*, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2001** 10(8):1423-1442; E. De Clercq, *The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection*, *Antiviral Res.* **1998** 38:153-179; E. De Clercq, *New Developments in Anti-HIV Chemotherapy*, *Current medicinal Chem.* **2001** 8(13):1543-1572; G. Moile, *The Emerging Roles of Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Antiviral Therapy*, *Drugs* **2001** 61 (1):19-26). Aunque se han identificado alrededor de treinta clases estructurales de INNTI en el laboratorio, sólo se han aprobado para la terapia contra el VIH tres compuestos: efavirenz, nevirapina y delavirdina.

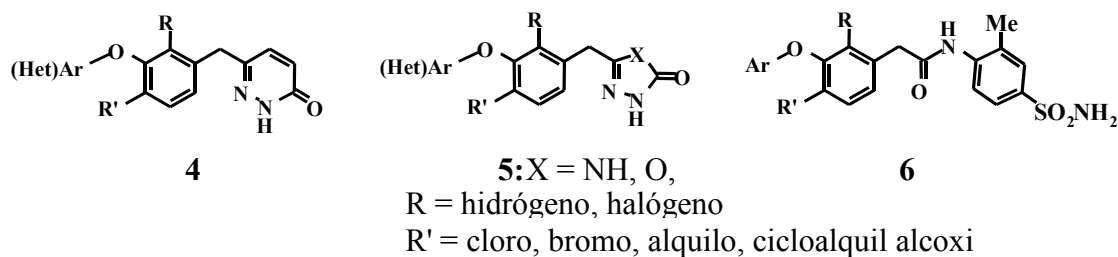
55 Aunque inicialmente se consideraron una clase prometedora de compuestos, los estudios *in vitro* e *in vivo* rápidamente revelaron que los INNTI representan una barrera débil para la emergencia de cepas de VIH resistentes al fármaco y presentaron toxicidad específica de clase. La resistencia a estos fármacos se desarrolla frecuentemente con tan sólo una mutación puntual en la TI.

60 A pesar de que la terapia de combinación con los INTI, los IP y los INNTI resulta, en muchos casos, en una disminución dramática de la carga viral y retarda la progresión de la enfermedad, aún permanecen problemas terapéuticos significativos. (R. M. Gulick, *Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis.* **2003** 9(3):186-193) Los combinados no son efectivos en todos los pacientes, pueden aparecer reacciones adversas potencialmente severas y se ha demostrado que la rapidez de la replicación del virus VIH genera de forma muy efectiva variantes mutadas de la

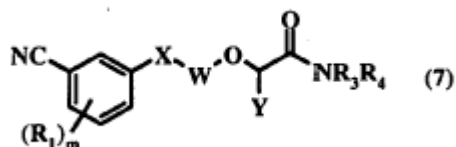
proteasa y la transcriptasa inversa salvajes, resistentes a los fármacos. Sigue existiendo una necesidad de fármacos más seguros con actividad contra las cepas del VIH salvajes y las resistentes, que aparecen frecuentemente.



5 Los compuestos 2-benzoil fenil-N-[fenil]-acetamida **1a** y **1b** han demostrado inhibir la transcriptasa inversa del HIV-1 (P. G. Wyatt *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38(10):1657-1665). Un cribaje posterior identificó compuestos relacionados, por ejemplo, 2-benzoil feniloxi-N-[fenil]-acetamida, **2a**, y un derivado sulfonamida **2b** que también inhibió la transcriptasa inversa (J. H. Chan *et al.*, *J. Med. Chem.* **2004** 47(5):1175-1182; K. R Romines *et al.*, *J. Med. Chem.* **2006** 49(2): 727-739; C. L. Webster *et al.*, WO01/17982). P. Bonneau *et al.* en la US 20060069261 publicada el 30 de Marzo de 2006 describen los compuestos del ácido 4-{4-[2-(2-benzoil-fenoxi)-acetilamino]-fenil}-2,2-dimetil-but-3-inoico **3** que son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.



15 Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos piridazinona **4** se han descrito por J. P. Dunn *et al.* en la Publicación de Patente Estadounidense N° 20040198736, depositada el 23 de Marzo de 2004 y por J. P. Dunn *et al.*, en la Publicación de Patente Estadounidense N° 2005021554 depositada el 22 de Marzo de 2005. Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa 5-aralquil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona, 5-aralquil-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona y 5-aralquil-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ona **5** han sido descritos por J. P. Dunn *et al.* en la Publicación de Patente Estadounidense N° 20040192704 depositada el 23 de Marzo de 2004 y por J. P. Dunn *et al.* en la Publicación de Patente Estadounidense N° 20060025462 depositada el 27 de Junio de 2005. Los compuestos relacionados están descritos por Y. D. Saito *et al.* en el N° Ser. Estadounidense 60/722,335. Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa fenilacetamida **6** han sido descritos por J. P. Dunn *et al.* en la Publicación de Patente Estadounidense N°20050239881 publicada el 27 de octubre de 2005 y los métodos para el tratamiento de la infección retroviral con compuestos fenilacetamida han sido descritos por J. P. Dunn *et al.* en la Publicación de Patente Estadounidense N° 20050239880 publicada el 27 de octubre de 2005; T. Mirzadegan y T. Silva en el N° Ser. Estadounidense 60/728,443 depositada el 19 de octubre de 2005; y Z. K. Sweeney y T. Silva en el N° Ser. Estadounidense 60/728,609, 19 de octubre de 2005. Estas solicitudes se incorporan aquí como referencia en su totalidad.



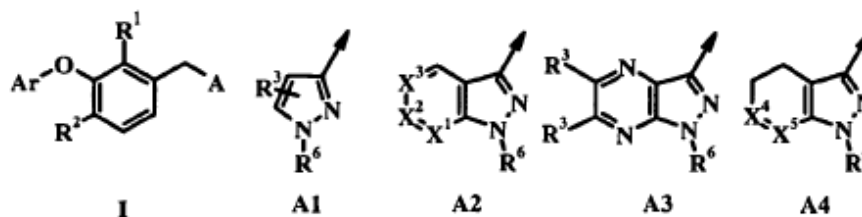
En la WO2006/067587 publicada el 26 de junio de 2006, L. H. Jones *et al.* describen los derivados de biaril éter **7**, y las composiciones que los contienen, que se unen a la enzima transcriptasa inversa y son moduladores, especialmente inhibidores, de los mismos.

También se han descrito los compuestos pirazol que inhiben la transcriptasa inversa del VIH. L. H. Jones *et al.* en la WO2002085860, publicada el 31 de octubre de 2002, titulada "Preparation of ariloxi pirazol derivatives as reverse transcriptase inhibitors for treating HIV", H. L. Jones *et al.* en la WO2004031178 publicada el 15 de Abril de 2004 titulada "Preparation of pirazol amides for treating HIV infections", D. A. Price *et al.* en la WO2004031178 publicada el 15 de Abril de 2004, titulada "Preparation of pirazol derivatives as HIV reverse transcriptase inhibitors", P. J. Edwards *et al.* en la WO2004031178 publicada el 15 de Abril de 2004 titulada "Preparation of pirazol derivatives as therapeutic agents for HIV mediated diseases", O. Barba y L. H. Jones en la WO2004029042 publicada el 8 de abril de 2004 WO20040408 titulada "Preparation of pirazol derivatives as reverse transcriptase inhibitors" y R. G. Corbau *et al.* en la WO 2002004424 publicada el 17 de enero de 2002 titulada "Pirazol derivatives useful as reverse transcriptase inhibitors, for the treatment of HIV infection, and their use, formulations, and preparation", describen todas ellas compuestos pirazol que inhiben la transcriptasa inversa del VIH.

B. W. Dymock *et al.* en la WO2002100853 publicada el 12 de diciembre de 2002 titulada "Preparation of pirazoles as VIH reverse transcriptase inhibitors" y J. Dunn *et al.* en la WO 2004074257 publicada el 2 de septiembre de 2004 titulada "Preparation of pirazol derivatives as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of HIV disorders and compositions thereof" también describe compuestos pirazol que inhiben la TI del VIH.

M. J. Genin *et al.* (*J. Med. Chem.* **2000** 43(5):1034-1040) describen compuestos pirazol con actividad contra el mutante P236L resistente a delaviradina.

La presente invención proporciona nuevos compuestos que muestran una potente actividad frente a la transcriptasa inversa del VIH de tipo salvaje y mutante. La invención comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I



25

en la que:

A se selecciona de (i) **A1**, (ii) **A2** en la que (a) X^1 , X^2 y X^3 son independientemente CR^3 , (b) uno de entre X^1 y X^2 es N o $N \rightarrow O$ y el otro de entre X^1 y X^2 junto con X^3 son independientemente CR^3 , (c) X^1 y uno de entre X^2 o X^3 son N y el otro de entre X^2 o X^3 es CR^3 , (d) uno de entre X^1 y X^2 es NR^5 , el otro de entre X^1 y X^2 es $C(=O)$, X^3 es CR^3 y el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace sencillo; (iii) **A3**, o (iv) **A4** en el que uno de entre X^4 y X^5 es NR^5 , el otro de entre X^4 y X^5 es $C(=O)$;

35 R^1 es flúor o hidrógeno;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o alquilsulfonilo C_{1-6} ;

40 **Ar** es fenilo sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ;

45 R^3 está independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste en: (i) hidrógeno, (ii) hidroxilo, (iii) alcoxi C_{1-6} , (iv) halógeno, (v) $NR^{4a}R^{4b}$, (vi) acilamino C_{1-6} , (vii) alquilsulfonilamino C_{1-6} , (viii) ciano, (ix) nitro, (x) $NHNH_2$ y (xi) fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, nitro;

R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

50 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I son inhibidores útiles de la transcriptasa inversa del VIH y proporcionan un método para la prevención y tratamiento de las infecciones por VIH y el tratamiento del SIDA y/o CRS. El VIH sufre mutaciones fácilmente en su código genético resultando en cepas con susceptibilidad reducida a la terapia con las opciones terapéuticas actuales. Los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de pacientes infectados con una cepa de VIH con al menos una mutación en comparación con el virus de tipo salvaje. La presente invención también está relacionada con las composiciones que contienen compuestos de fórmula I útiles para la prevención y tratamiento de las infecciones por VIH y el tratamiento del SIDA y/o CRS. La presente invención además está relacionada con compuestos de fórmula I que son útiles en monoterapia o terapia de combinación con otros agentes antivirales.

En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , Ar , $A1$, $A2$, $A3$, $A4$, X^1 , X^2 , X^4 , X^4 , X^5 , son como se han descrito aquí anteriormente. La frase "como se han definido aquí anteriormente" se refiere a la definición más amplia para cada grupo como se proporciona en el Resumen de la Invención. En otras realizaciones proporcionadas más adelante, los sustituyentes presentes en cada realización que no están definidos de forma explícita mantienen la definición más amplia proporcionada en el Resumen de la Invención.

En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} o alcoxi C_{1-6} ; y R^1 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , Ar , $A1$, $A2$, $A3$, $A4$, X^1 , X^2 , X^4 , X^4 , X^5 , son como se han descrito aquí anteriormente.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I con $A1$ o $A2$.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A1$.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A2$ y X^1 , X^2 y X^3 son independientemente CR^3 .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A2$, X^1 , X^2 y X^3 son independientemente CR^3 , R^1 es fluoro; R^2 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halógeno; R^6 es hidrógeno y Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6} .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A2$, X^1 , X^2 y X^3 son independientemente CR^3 , R^1 es fluoro; R^2 es bromo o cloro; R^6 es hidrógeno y Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6} .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A2$, uno de entre X^1 o X^2 es N o N-O, el otro de entre X^1 y X^2 , junto con X^3 son independientemente CR^3 .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A2$, uno de entre X^1 o X^2 es N o N-O, el otro de entre X^1 y X^2 junto con X^3 son independientemente CR^3 , R^1 es fluoro; R^2 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halógeno; R^5 y R^6 es hidrógeno y Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6} .

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A2$, uno de entre X^1 o X^2 es N o N-O, el otro de entre X^1 y X^2 junto con X^3 son independientemente CR^3 , R^1 es fluoro; R^2 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halógeno; R^5 y R^6 es hidrógeno y Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C_{1-6} en *meta* respecto al sustituyente ciano.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A2$, uno de entre X^1 o X^2 es N o N-O, el otro de entre X^1 y X^2 junto con X^3 son independientemente CR^3 , R^1 es fluoro; R^2 es cloro o bromo; R^5 y R^6 es hidrógeno y Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C_{1-6} en *meta* respecto al sustituyente ciano.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A es $A2$, uno de entre X^1 o X^2 es NR^5 , el otro de entre X^1 o X^2 es $C(=O)$, X^3 es CR^3 y el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace sencillo.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que A

es **A2**, **X¹** y **X²** son N y **X³** es **CR³**.

5 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **A** es **A2**, un **X¹** y **X²** son N y **X³** es **CR³**, **R¹** es fluoro; **R²** es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno; **R⁵** y **R⁶** son hidrógeno y **Ar** es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C₁₋₆ en *meta* respecto al sustituyente ciano.

10 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **A** es **A2**, un **X¹** y **X²** son N y **X³** es **CR³**, **R¹** es fluoro; **R²** es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno; **R⁵** y **R⁶** son hidrógeno y **Ar** es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C₁₋₆ en *meta* respecto al sustituyente ciano.

15 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **A** es **A2**, un **X¹** y **X²** son N y **X³** es **CR³**, **R¹** es fluoro; **R²** es bromo o cloro; **R⁵** y **R⁶** son hidrógeno y **Ar** es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C₁₋₆ en *meta* respecto al sustituyente ciano.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **A** es **A2**, **X¹** y **X³** son N y **X²** es **CR³**.

20 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **A** es **A3**, **R¹** es fluoro; **R²** es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno; y **Ar** es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C₁₋₆ en *meta* respecto al sustituyente ciano.

25 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **A** es **A3**, **R¹** es fluoro; **R²** es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno; **R⁶** es hidrógeno y **Ar** es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C₁₋₆ en *meta* respecto al sustituyente ciano.

30 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **A** es **A4** y uno de entre **X⁴** o **X⁵** es **NR⁵**, el otro de entre **X⁴** o **X⁵** es C(=O).

En otra realización de la presente invención hay un compuesto seleccionado de entre **I-1** a **I-63** en la TABLA 1.

35 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o para el tratamiento del SIDA o CRS, que comprende la administración a un huésped en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **R¹**, **R²**, **R³**, **R^{4a}**, **R^{4b}**, **R⁵**, **R⁶**, **Ar**, **A1**, **A2**, **A3**, **A4**, **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, son como se han descrito aquí anteriormente.

40 En aún otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o para el tratamiento del SIDA o CRS, que comprende la co-administración a un huésped en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, antagonistas de CCR5 e inhibidores de la fusión vírica, junto con un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **R¹**, **R²**, **R³**, **R^{4a}**, **R^{4b}**, **R⁵**, **R⁶**, **Ar**, **A1**, **A2**, **A3**, **A4**, **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, son como se han descrito aquí anteriormente.

50 En aún otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o para el tratamiento del SIDA o CRS, que comprende la co-administración a un huésped en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, rescriptor, sustiva, viramune, efavirenz, nevirapina, delavirdina, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, lopinavir y enfuvirtida junto con un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **R¹**, **R²**, **R³**, **R^{4a}**, **R^{4b}**, **R⁵**, **R⁶**, **Ar**, **A1**, **A2**, **A3**, **A4**, **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, son como se han descrito aquí anteriormente.

55 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto para uso en inhibir la transcriptasa inversa del VIH en un huésped infectado con VIH que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** en el que **R¹**, **R²**, **R³**, **R^{4a}**, **R^{4b}**, **R⁵**, **R⁶**, **Ar**, **A1**, **A2**, **A3**, **A4**, **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, son como se han descrito aquí anteriormente.

60 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto para uso en inhibir la transcriptasa inversa del VIH en un huésped infectado con una cepa de VIH que expresa una transcriptasa inversa con al menos una mutación en comparación con el VIH de tipo salvaje, que comprende la administración de un compuesto de

acuerdo con la fórmula I en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , Ar, A1, A2, A3, A4, X^1 , X^2 , X^4 , X^4 , X^5 , son como se han descrito aquí anteriormente.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto para uso en inhibir la transcriptasa inversa del VIH en un huésped infectado con una cepa de VIH que presenta una susceptibilidad reducida a efavirenz, nevirapina o delavirdina que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , Ar, A1, A2, A3, A4, X^1 , X^2 , X^4 , X^4 , X^5 , son como se han descrito aquí anteriormente.

En otra realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , Ar, A1, A2, A3, A4, X^1 , X^2 , X^4 , X^4 , X^5 y al menos un transportador, excipiente o diluyente.

La frase "un" o "una" entidad tal como se usa aquí se refiere a uno o más de dicha entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos, o al menos un compuesto. De esta manera, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden utilizarse de forma intercambiable aquí.

Se contempla que las definiciones descritas aquí pueden anexarse para formar combinaciones químicamente relevantes, como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterocicilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se utiliza como sufijo tras otro término, como en el caso de "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, siendo sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo denominado de forma específica. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo, y así incluye bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo y así sucesivamente. De acuerdo con esto, tal como se usa aquí, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subgrupo de grupos heteroalquilo definidos más adelante. El término -(ar)alquilo se refiere tanto a un grupo alquilo no sustituido como a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere tanto a un grupo arilo como a un grupo heteroarilo. El término "(hetero)aromático" se refiere tanto a un grupo arilo o a un grupo heteroarilo.

"Opcional" u "opcionalmente" indica que un evento o circunstancia descrito justo después puede ocurrir pero no de forma necesaria, y que la descripción incluye ejemplos en los que el evento o circunstancia ocurre y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede o no estar presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples.

La frase "enlace opcional" significa que el enlace puede o no estar presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples. Si un sustituyente se designa como "enlace" o "ausente", los átomos unidos a los sustituyentes están entonces directamente conectados.

Los términos técnicos y científicos utilizados aquí poseen el significado que se entiende de forma común por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina de otra manera. Aquí se hace referencia a diferentes metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Trabajos de referencia clásicos que fijan los principios generales de la farmacología incluyen *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, de Goodman y Gilman, 10^a Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001). Cualquier material y/o métodos adecuados conocidos por los expertos en la materia pueden utilizarse para llevar a cabo la presente invención. No obstante, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos pueden obtenerse de fuentes comerciales, a menos que se indique de otra manera.

Tal como se utiliza en esta especificación, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende" y "que comprende" se deben interpretar sin restricciones. Es decir, los términos deben interpretarse como sinónimos de la frase "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos los pasos descritos, pero que puede incluir pasos adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluyen al menos las características o componentes descritos, pero que también pueden incluir características o componentes adicionales.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^1 , R^{4a} , Ar, X^1 o Het) aparece más de una vez en cualquier porción o fórmula al describir compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas sólo si los compuestos resultan en compuestos estables.

Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse, y cuya estructura y propiedades permanecen, o se puede conseguir que permanezcan esencialmente intactas, durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos aquí (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un individuo).

5 A no ser que se indique expresamente lo contrario, todos los rangos citados aquí son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito que contiene "de 1 a 4 heteroátomos" indica que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier rango citado aquí incluye dentro de su alcance todos los subrangos dentro del rango. Así, por ejemplo, un arilo o un heteroarilo descrito como opcionalmente sustituido con
10 "de 1 a 5 sustituyentes" pretende incluir como aspectos de los mismos, cualquier arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, de 1 a 2 sustituyentes, de 2 a 5 sustituyentes, de 2 a 4 sustituyentes, de 2 a 3 sustituyentes, de 3 a 5 sustituyentes, de 3 a 4 sustituyentes, de 4 a 5 sustituyentes, 1 sustituyente, 2 sustituyentes, 3 sustituyentes, 4 sustituyentes y 5 sustituyentes.

15 El término "acilo" tal como se utiliza aquí denota un grupo de fórmula $-C(=O)R$ en el que R es hidrógeno o alquilo inferior como se ha definido aquí. Acilo C_{1-3} denota un grupo acilo como se ha definido aquí en el que R es un alquilo C_{1-3} .

20 El término "acilamino" tal como se utiliza aquí denota un grupo de fórmula $-NHC(=O)R$ en el que R es hidrógeno o alquilo inferior como se ha definido aquí.

25 El término "alquilo" tal como se utiliza aquí denota residuos de hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada, saturada, monovalente que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un residuo de hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "alquilo C_{1-10} " tal como se utiliza aquí se refiere a un alquilo compuesto de 1 a 10 carbonos.

30 Los términos "alquilsulfonilamino" y "arilsulfonilamino" tal como se utiliza aquí denota un grupo de fórmula $-NR'S(=O)_2R$ en el que R es alquilo o arilo respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y alquilo y arilo son como se ha definido aquí.

35 Los términos "amino", "alquilamino" y "dialquilamino" tal como se utilizan aquí se refieren a $-NH_2$, $-NHR$ y $-NR_2$ respectivamente, y R es alquilo como se ha definido anteriormente. Los dos grupos alquilo unidos al nitrógeno en una porción dialquilo puede ser el mismo o diferente. Los términos "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" tal como se utilizan aquí se refieren a $NH_2(CH_2)_n-$, $RHN(CH_2)_n-$ y $R_2N(CH_2)_n-$ respectivamente, en los que n es de 1 a 10 y R es alquilo como se ha definido anteriormente. "Alquilamino C_{1-6} " tal como se utiliza aquí se refiere a un aminoalquilo en el que el alquilo es C_{1-6} . El término "fenilamino" tal como se utiliza aquí se refiere a $-NHPh$ en el que Ph representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

40 El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí denota un anillo saturado carbocíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C_{3-5} " tal como se utiliza aquí se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 5 carbonos en el anillo carbocíclico.

45 El término "alcoxi" tal como se utiliza aquí significa un grupo $-O$ -alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi, incluyendo sus isómeros. "Alcoxi inferior" tal como se utiliza aquí denota un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se ha definido anteriormente. "Alcoxi C_{1-10} " se refiere a un $-O$ -alquilo en el que el alquilo es C_{1-10} .

50 El término "ciano" tal como se utilizan aquí se refiere a un carbono unido a un nitrógeno mediante un triple enlace, es decir $-C\equiv N$. El término "nitro" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo $-NO_2$.

55 El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí denota una cadena de grupo alquilo ramificada o sin ramificar como se ha definido anteriormente en la que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno. "Haloalquilo C_{1-3} " tal como se utiliza aquí se refiere a un haloalquilo compuesto de 1 a 3 carbonos y 1-8 sustituyentes de halógeno. Son ejemplos 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, difluorometilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

60 El término "haloalcoxi" tal como se utiliza aquí significa un grupo $-O$ -haloalquilo en el que el haloalquilo se define aquí.

El término "halógeno" o "halo" tal como se utiliza aquí significa flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 Los términos "hidroxialquilo" y "alcoxialquilo" tal como se utilizan aquí denotan un radical alquilo como se ha definido aquí en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono están reemplazados por grupos hidroxilo o alcoxi respectivamente. Hidroxialquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido aquí en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono están reemplazados por grupos hidroxilo.
- 10 El término "carboxialquilo C₁₋₆" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido aquí en el que uno o dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono están reemplazados por grupos hidroxilo. El grupo NR^aR^b tal como se utiliza en la reivindicación 1 en el que R^a es un grupo carboxialquilo que incluye, pero no se limita, a los aminoácidos naturales glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina.
- 15 Los términos "azetidina", "pirrolidina", "piperidina" y "azepina" se refieren a un cicloalcano de 4, 5, 6 o 7 miembros respectivamente en el que un átomo de carbono está reemplazado por un átomo de nitrógeno.
- 20 El término "arilo" tal como se utiliza aquí denota un anillo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno o tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, tio, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi inferior, tioalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique lo contrario. De forma alternativa, dos átomos adyacentes al anillo arilo pueden estar sustituidos con un grupo metilendioxi o etilendioxi. El término "ariloxi" tal como se utiliza aquí denota un fenol opcionalmente sustituido.
- 25 Los términos "aza-indazoles" se refieren genéricamente a un pirazol fusionado con un átomo de nitrógeno en cualquier posición en el anillo fusionado al pirazol (por ejemplo anillos 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilo o 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo) y un "di-aza-indazoles" se refiere genéricamente a un pirazol fusionado con dos átomos de nitrógeno en cualquier posición en el anillo fusionado (por ejemplo anillos 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilo).
- 30 El término "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" significa que el solvente es inerte bajo las condiciones de reacción que están siendo descritas junto a él. En el caso de la reacción de benzaldoxima con una base, un solvente inerte es uno que no tiene un protón ácido ni reaccionará con trifluoronitrobenzato. Ejemplos de solventes inertes incluye solventes de éter e hidrocarburos. El término "base" se refiere a una base orgánica o inorgánica con fuerza suficiente para desprotonar el fenol II. Hay numerosos ejemplos de tales bases y son bien conocidas en la materia.
- 35 Un equivalente sintético de ácido acético de un bromoacetato de alquilo es un derivado del ácido acético con un grupo saliente en el carbono α que es capaz de ser desplazado por una sal de fenolato. Mientras que la reacción se ejemplifica aquí con bromoacetato de etilo, se pueden utilizar otros ésteres de forma análoga. El éster también puede reemplazarse con una amida, que incluye los derivados de anilida descritos aquí.
- 40 El término "tipo salvaje" tal como se utiliza aquí se refiere a la cepa del virus VIH que posee el genotipo dominante que aparece de forma natural en la población normal que no ha estado expuesta a inhibidores de la transcriptasa inversa. El término "transcriptasa inversa de tipo salvaje" utilizada aquí se refiere a la transcriptasa inversa expresada por la cepa de tipo salvaje que ha sido secuenciada y depositada en la base de datos SwissProt con el número de entrada P03366.
- 45 El término "susceptibilidad reducida" tal como se utiliza aquí se refiere a un cambio en la sensibilidad de alrededor de 10 veces o más, de un aislado viral particular en comparación con la sensibilidad presentada por el virus de tipo salvaje en el mismo sistema experimental.
- 50 El término "inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa" ("INTI") tal como se utiliza aquí significa nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa de VIH-1, la enzima que cataliza la conversión del RNA genómico viral del VIH-1 en el DNA proviral del VIH-1. Se ha revisado recientemente el progreso en el desarrollo de los ITI e IP: F. M. Uckun y O. J. D'Cruz, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2006** 16:265-293; L. Menendez-Arias, *Eur. Pharmacother.* **2006** 94-96 y S. Rusconi y O. Viganò, *Future Drugs* **2006** 55 3(1):79-88.
- 60 Los INTI típicos adecuados incluyen la zidovudina (AZT; RETROVIR[®]); didanosina (ddI; VIDEX[®]); zalcitabina (ddC; HIVID[®]); estavudina (d4T; ZERIT[®]); lamivudina (3TC; EPIVIR[®]); abacavir (ZIAGEN[®]); adefovir dipivoxilo [bis(POM)-PMEA; PREVON[®]]; lobucavir (BMS-180194), un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa descrito en la PE-0358154 y PE-0736533; BCH-10652, un inhibidor de la transcriptasa inversa (en forma de una mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) en desarrollo por Biochem Pharma; emitricitabina [(-)-FTC] en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals; β-L-FD4 (también llamado β-L-D4C y denominado β-L-2',3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno) y con licencia

para Vion Pharmaceuticals; DAPD, el nucleósido de purina, (-)-β-D-2,6-diamino-purina dioxolano descrito en la PE-0656778 y con licencia para Triangle Pharmaceuticals; y Iodenosina β-D-treo-pentofuranosil-adenina, un inhibidor. (FddA), 9-(2,3-dideoxi-2-fluoro- de la transcriptasa inversa basado en una purina ácida estable descubierto por el NIH y en desarrollo por U.S. Bioscience Inc.

5 Los INTI típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587; VIRAMUNE®); delaviradina (BHAP, U-90152; RESCRIPTOR®); efavirenz (DMP-266; SUSTIVA®); PNU-142721, una furopiridina-tio-pirimida en desarrollo por Pfizer; AG-1549 (antiguamente Shionogi #S-1153); 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetil carbonato descrito en la WO 96/10019; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H, 3H)-pirimidinediona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de la cumarina descritos en la patente estadounidense N° 5.489.697; etravirina (TMC-125; 4-[6-amino-5-bromo-2-(4-ciano-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo) y DAPY (TMC278; 4-[4-[4-((E)-2-ciano-vinil)-2,6-dimetil-fenil-amino]-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo) de Tibotec-Virco y Johnson & Johnson; BILR-355 BS (12-etil-8-[2-(1-hidroxi-quinolin-4-iloxi)-etil]-5-metil-11,12-dihidro-5H-1,5,10,12-tetraaza-dibenzo[a,e]cicloocten-6-ona de Boehringer-Ingelheim; PHI-236 (7-bromo-3-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a][1,3,5]triazina-2-tiona) y PHI-443 (1-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(2-tiofen-2-il-etil)-tiourea) de Paradigm Pharmaceuticals.

El término "inhibidor de la proteasa" ("IP") tal como se utiliza aquí significa los inhibidores de la proteasa del VIH-1, una enzima necesaria para la escisión proteolítica de los precursores poliproteicos virales (por ejemplo, las poliproteínas virales GAG y GAG Pol), en las proteínas funcionales individuales que se encuentran en el VIH-1 infeccioso. Los inhibidores de la proteasa del VIH incluyen compuestos que tienen una estructura peptidomimética, con un peso molecular elevado (7600 Dalton) y de carácter sustancialmente peptídico, por ejemplo el CRIXIVAN® así como los inhibidores no peptídicos de la proteasa, por ejemplo, el VIRACEPT®.

25 Los IP adecuados típicos incluyen el saquinavir, disponible en cápsulas duras de gelatina como INVIRASE® y en cápsulas blandas de gelatina como FORTOVASE® de Roche; ritonavir (ABT-538) disponible como NORVIR de Abbott Laboratories; Lopinavir (ABT-378) también disponible de Abbot; KALETRA®, es una co-formulación de lopinavir y una dosis sub-terapéutica de ritonavir disponible de Abbott Laboratories; indinavir (MK-639) disponible como CRIXIVAN® de Merck & Co.; nelfinavir (AG-1343) disponible como VIRACEPT® de Agouron Pharmaceuticals, Inc.; amprenavir (141W94) disponible como AGENERASE® de Vertex Pharmaceuticals, Inc. y GSK; tipranavir (PNU-140690) disponible como APTIVUS® de BI; lasinavir (BMS-234475/CGP-61755) de BMS; BMS-2322623, un azapéptido en desarrollo por BMS como un IP de 2ª generación del VIH-1; GW-640385X (VX-385) en desarrollo en colaboración entre GSK y Vertex; AG-001859 en desarrollo preclínico por Agouron/Pfizer; SM-309515 en desarrollo por Sumitomo Pharmaceuticals.

35 Otros IP en desarrollo preclínico incluyen las N-cicloalquilglicinas por BMS, α-hidroxiarilbutanamidas por Enanta Pharmaceuticals; derivados de la α-hidroxi-γ[[carbocíclico- o heterocíclico-sustituido]amino] carbonil]alcanamida; γ-hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)-1-piperazinpentanamidas de Merck; derivados de dihidropirona y sulfonamidas de hidroxietilamino α- y β-aminoácido de Pfizer; y derivados de la L-lisina sustituidos por N-aminoácido de Procyon.

40 La entrada del VIH en las células diana requiere del receptor de superficie celular CD4 y de los coreceptores de quimiocinas CCR5 (cepas M-trópicas) y CXCR4 (cepas T-trópicas). Los antagonistas de quimiocinas que bloquean la unión viral a las quimiocinas son inhibidores útiles de infección viral. Takeda identificó el TAK-779 como un potencial antagonista de CCR5 (M. Shiraishi *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000 43(10):2049-2063; M. Babba *et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1999 96:5698-5703) y TAK-220 (C. Tremblay *et al. Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 49(8):3483-3485). La WO0039125 (D. R. Armour *et al.*) y WO0190106 (M. Perros *et al.*) describen compuestos heterocíclicos que son antagonistas potentes y selectivos de CCR5. El miraviroc (UK-427,857; MVC) de Pfizer ha avanzado hasta ensayos clínicos de fase III y muestra actividad frente a aislados de VIH-1 y cepas de laboratorio (P. Dorr *et al., Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 49(11):4721-4732; A. Wood y D. Armour, *Prog. Med. Chem.* 2005 43:239-271; C. Watson *et al., Mol. Pharm.* 2005 67(4):1268-1282; M. J. Macartney *et al., 43rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* 14-17 septiembre, 2003, Resumen H-875). Schering ha avanzado con el Sch-351125 (SCH-C) hasta estudios clínicos de fase I/II y ha informado del avance de un nuevo compuesto de seguimiento más potente, Viroviroc (Sch-417690, SCH-D) a estudios de Fase I. (S. W. McCrombie *et al., WO00066559*; B. M. Baroudy *et al. WO00066558*; A. Palani *et al., J. Med. Chem.* 2001 44(21):3339-3342; J. R. Tagat *et al., J. Med. Chem.* 2001 44(21):3343-3346; J. A. Esté, *Cur. Opin. Invest. Drugs* 2002 3(3):379-383; J. M. Struzki *et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2001 98:12718-12723). Merck ha descrito la preparación de (2S)-2-(3-clorofenil)-1-N-(metil)-N-(fenil-sulfonil)amino]-4-[spiro(2,3-dihidrobenzotiofeno-3,4'-piperidin-1'-il)butano S-óxido (**1**) y derivados relacionados con una buena afinidad para el receptor CCR5 y una potente actividad frente al VIH. (P. E. Finke *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:265-270; P. E. Finke *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:2469-2475; P. E. Finke *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:2475-2479; J. J. Hale *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:2741-22745; D. Kim *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:3099-3102) C. L. Lynch *et al. Org Lett.* 2003 5:2473-2475; R. S. Veazey *et al. J. Exp. Med.* 2003 198:1551-1562. GSK-873140 (ONO-4128, E-913, AK-602) se

- identificó en un programa iniciado en la Universidad de Kumamoto (K. Maeda *et al. J. Biol. Chem.* **2001** 276:35194-35200; H. Nakata *et al. J. Virol.* **2005** 79(4):2087-2096) y se ha avanzado hasta ensayos clínicos. En la WO00/166525, WO00/187839, WO02/076948, WO02/076948, WO02/079156, WO2002070749, WO2003080574, WO2003042178, WO2004056773, WO2004018425 Astra Zeneca describe compuestos 4-amino piperidina que son
- 5 antagonistas de CCR5. En la Publicación U.S. N° 20050176703, publicada el 11 de Agosto de 2005, S. D. Gabriel y D. M. Rotstein describen unos antagonistas de CCR5 heterocíclicos capaces de prevenir la entrada en la célula del VIH. En la Publicación Estadounidense N° 20060014767, publicada el 19 de enero de 2006, E. K. Lee *et al.* describen unos antagonistas de CCR5 heterocíclicos capaces de prevenir la entrada en la célula del VIH.
- 10 La unión de los inhibidores bloquea de forma efectiva la interacción entre las proteínas de la cubierta viral y los receptores de quimiocina o proteína CD40. El TNX-355 es un anticuerpo monoclonal de IgG4 humanizado que se une a un epítipo conformacional en el dominio 2 de CD4 (L. C. Burkly *et al., J. Immunol.* **1992** 149:1779-87). El TNX-355 puede inhibir la unión viral a CCR5, CXCR4 y de las cepas trópicas dual/mixtas de VIH-1 (E. Godofsky *et al., In Vitro* Activity of the Humanized Anti-CD4 Monoclonal Antibody, TNX-355, against CCR5, CXCR4, and Dual-
- 15 Tropic Isolates and Synergy with Enfuvirtide, *45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*. 16-19 de diciembre de 2005, Washington DC. Resumen N° 3844; D. Norris *et al.* TNX-355 in Combination with Optimized Background Regime (OBR) Exhibits Greater Antiviral Activity than OBR Alone in HIV-Treatment Experienced Patients, *45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*. 16-19 de diciembre de 2005, Washington DC. Resumen N° 4020.).
- 20 Los medicamentos macromoleculares que incluyen anticuerpos, receptores solubles y fragmentos biológicamente activos del mismo han pasado a ser un complemento en aumento importante a los fármacos convencionales de bajo peso molecular (O. H. Brekke y I. Sandlie, *Nature Review Drug Discov.* **2003** 2:52-62; A. M. Reichert *Nature Biotech.* **2001** 19:819-821). Los anticuerpos con alta especificidad y afinidad pueden tener como dianas a proteínas extracelulares esenciales para la fusión viral con la célula. CD4, CCR5 y CXCR4 son dianas para anticuerpos que
- 25 inhiben la fusión viral.
- V. Roschke *et al.* (Characterization of a Panel of Novel Human Monoclonal Antibodies that Specifically Antagonize CCR5 and Block HIV-1 Entry, *44th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)* 29 de octubre de 2004, Washington DC. Resumen N° 2871) ha descrito que los anticuerpos monoclonales que se unen al receptor de CCR5, inhiben la entrada del VIH en células que expresan el receptor CCR5. L. Wu y C. R. MacKay describen en el N° Ser. Estadounidense 09/870.932 depositada el 30 de mayo de 2001, que los anticuerpos monoclonales 5C7 y 2D7 se unen al receptor CCR5 de forma capaz de inhibir la infección de células por el VIH. W. C. Olsen *et al. (J. Virol.* **1999** 73(5):4145-4155) describen anticuerpos monoclonales capaces de inhibir (i)
- 30 la entrada celular del VIH-1, (ii) la fusión de la membrana mediada por la cubierta del VIH-1, (iii) la unión de gp120 a CCR5 y (iv) la actividad CC-quimiocina. El sinergismo entre la Pro140 del anticuerpo anti-CCR5 y un antagonista de CCR5 de bajo peso molecular se ha descrito por Murga *et al.* (3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Resumen TuOa.02.06, 24-27 de julio de 2005, Rio de Janeiro, Brasil). Se han aislado anticuerpos anti-CCR5 que inhiben la entrada celular del VIH-1 también descritos por M. Brandt *et al.* en el N° Ser. Estadounidense
- 35 11/394,439 depositada el 31 de marzo de 2006.
- El FUZEON® (T-20, DP-178, pentafusida) se describe en la Pat. N° 5.464.933. El T-20 y un análogo, T-1249, son análogos del fragmento gp41 del VIH que inhiben de forma efectiva un cambio conformacional necesario para la fusión del VIH. El T-20 ha sido aprobado y está disponible de Roche y Trimeris. El FUZEON se administra como una
- 40 infusión o inyección sc continua en terapia de combinación con otras clases de fármacos anti VIH.
- Otros agentes antivirales que pueden ser útiles en la terapia contra el VIH incluyen la hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida. La hidrourea (Droxia), un inhibidor de la ribonucleósido trifosfato reductasa, la enzima involucrada en la activación de las células T, se descubrió en el NCI y está en desarrollo por Bristol-Myers Squibb; en estudios
- 45 preclínicos, ha demostrado tener un efecto sinérgico con la actividad de didanosina y se ha estudiado con estavudina. La IL-2 se describe en las patentes de Ajinomoto, PE-0142268, Takeda, PE-0176299 y las patentes estadounidenses de Chiron N° RE 33.653, 4.530.787, 4.569.790, 4.604.377, 4.748.234, 4.752.585 y 4.949.314, y está disponible bajo el nombre de PROLEUKIN® (aldesleuquina) de Chiron Corp. como un polvo liofilizado para infusión IV o administración sc. La IL-12 está descrita en la WO96/25171 y está disponible de Roche y Wyeth
- 50 Pharmaceuticals. La Ribavirina, 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, está descrita en la Patente Estadounidense N° 4.211.771 y está disponible de ICN Pharmaceuticals.
- Las abreviaturas utilizadas comúnmente incluyen: acetil (Ac), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósfera (Atm), 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN o BBN), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*terc*-butilo o anhídrido de boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), diimidazol de carbonilo (CDI), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibenzilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC),
- 60

- 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), acetamida de N,N-dimetilo (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), dimetilsulfóxido (DMSO), (difenilfosfino)etano (dppe), (difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), N,N-dimetilformamida (DMF), 2-etoxi-2*H*-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), equivalentes (eq. o equiv.), éter de dietilo (Et₂O), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (mp), MeSO₂- (mesil o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (ms), éter de *t*-butil metilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pyr), temperatura ambiente (ta o TA), *terc*-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina 1,1'-*bis* (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional incluyendo los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo* tienen su significado usual cuando se usan con una fracción alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).
- Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante una variedad de métodos ilustrados en los esquemas de reacción sintética explicativos que se muestran y describen a continuación. Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos generalmente están disponibles de proveedores comerciales, como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la materia mediante procedimientos expuestos en las referencias como *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, Volúmenes 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2^a edición Wiley-VCH, New York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost y I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos por los que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse, y se pueden realizar varias modificaciones de estos esquemas de reacción sintética y se le sugerirán a alguien versado en la materia en referencia al descubrimiento que contiene esta Solicitud.
- Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, lo que incluye pero no se limita, a la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Estos materiales pueden caracterizarse utilizando métodos convencionales, lo que incluye las constantes físicas y datos espectrales.
- A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí se realizan preferiblemente en una atmósfera inerte a presión atmosférica en un rango de temperaturas de reacción de entre alrededor de -78°C y alrededor de 150°C, más preferiblemente de entre alrededor de 0°C y alrededor de 125°C, y más preferiblemente y convenientemente a alrededor de temperatura ambiente, por ejemplo, alrededor de 20°C.
- Algunos compuestos en los siguientes esquemas están descritos con sustituyentes generalizados; no obstante, un experto en la materia apreciará de forma inmediata que la naturaleza de los grupos R puede variar para proporcionar los diferentes compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son a modo de ejemplo y son bien conocidas otras condiciones alternativas. Las secuencias de reacción en los siguientes ejemplos no limitan el alcance de la invención como se indica en las reivindicaciones.
- En la siguiente Tabla se proporcionan ejemplos de compuestos representativos dentro del alcance de la presente invención. Estos ejemplos y las preparaciones que siguen, se proporcionan para permitir a los expertos en la materia entender más claramente y poner en práctica la presente invención. No deben considerarse limitantes del alcance de la invención, sino tan sólo ilustrativos y representativos de la misma.
- Los compuestos de fórmula I presentan tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos son el resultado de la migración de un átomo de hidrógeno covalentemente unido entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual normalmente produce una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio es dependiente de las características químicas dentro de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos alifáticos y cetonas, como el acetaldehído, la forma ceto predomina

mientras que; en fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos más comunes incluyen los tautómeros de ceto/enol (-C(=O)-CH- D -C(-OH)=CH-), amida/ácido imídico (-C(=O)-NH- D -C(-OH)=N-) y los tautómeros amidina (-C(=NR)-NH- D -C(-NHR)=N-). Los últimos dos son particularmente comunes en los anillos heteroarilo y heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

5 En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud está basada en AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si existe una discrepancia entre una estructura mostrada y un nombre dado a una estructura, la estructura mostrada tendrá mayor peso.

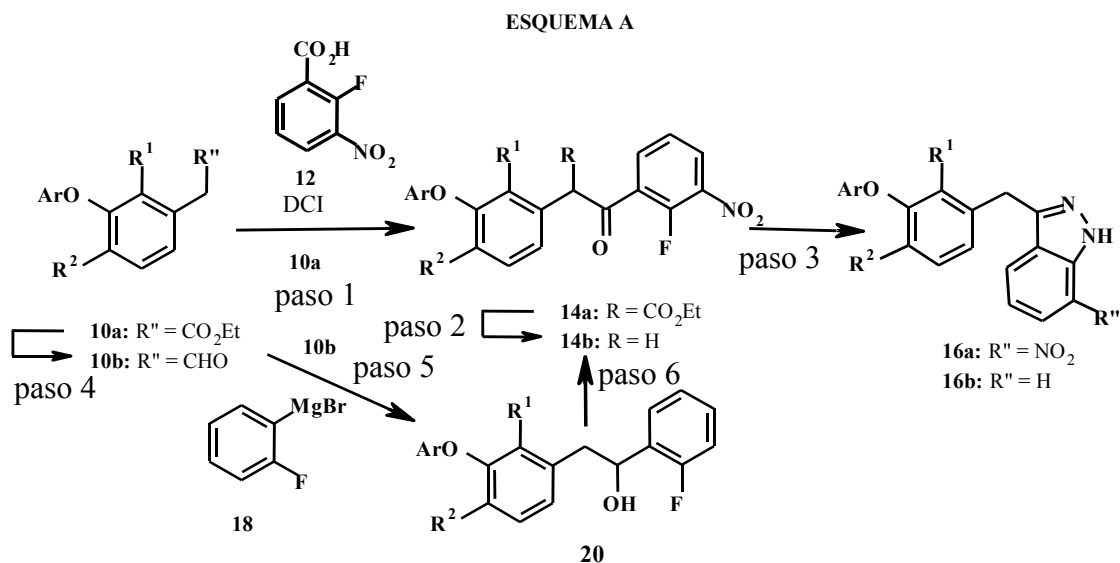
10

TABLA 1				
Nº comp.	NOMBRE	PM	em	pf
I-1	5-(4-Metil-3-fenoxi-bencil)-2H-pirazol-3-ol	280,3	281	
I-2	3-[4-Cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-1H-pirazol	319,2	318	
I-3	3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(1H-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo	412,3	411	163,3-163,7
I-4	3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo	438,3	437	148,0-150,1
I-5	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo	498,3	497	78,3-90,1
I-6	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo	472,3	471	
I-7	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	457,7	456	242-243
I-8	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-oxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	473,7	474	215,7-219,3
I-9	3-[6-Bromo-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	492,1	490	212,3-214
I-10	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-hidrazino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo; sal de ácido trifluoroacético	488,7	487	
I-11	3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo	414,2	413	
I-12	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	473,7	472	
I-13	3-[6-Bromo-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	493,1	491	216,0-217,9
I-14	3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-carbonitrilo	482,7	481	
I-15	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	457,7	456	182,0-186,9
I-16	5-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofalonnitrilo	448,3	447	230,0-232,9
I-17	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	471,7	470	138,6-142,6
I-18	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	458,7	459	215,0-218,0
I-19	5-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofalonnitrilo	448,3	447	
I-20	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-nitro-1H-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	501,7	500	214,2-216,0
I-21	5-[6-Ciclopropil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofalonnitrilo	409,4	409	221,0-223,6

I-22	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metoxi-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	487,7	486	223,8-225,0
I-23	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	475,7	474	206,5-209,0
I-24	3-Cloro-5-[2-fluoro-6-metil-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-benzonitrilo	392,8	392	215,0-218,8
I-25	3-Cloro-5-[6-etil-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-benzonitrilo	406,9	406	205,0-206,9
I-26	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-7-oxi-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	491,7		230,9-232,0
I-27	3-Difluorometil-5-[2-fluoro-6-metoxi-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-benzonitrilo	424,4	424	197,9-201,9
I-28	3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo	428,8	428	198,0-199
I-29	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo	473,3	472	192,0-194,4
I-30	3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1 <i>H</i> -indazol-7-carbonitrilo	481,7	480	250,0-251,1
I-31	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo	473,3	472	166,0-166,9
I-32	3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo	428,8	427	
I-33	3-Cloro-5-[6-ciclopropil-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-benzonitrilo	418,9	418	215,0-216,8
I-34	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-6-oxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	491,7	492	
I-35	3-[3-(7-Amino-1 <i>H</i> -indazol-3-ilmetil)-6-bromo-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	471,7	470	179,9-181,3
I-36	<i>N</i> -[3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1 <i>H</i> -indazol-7-il]-acetamida	513,8	512	
I-37	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	457,7		216,0-218,5
I-38	<i>N</i> -[3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1 <i>H</i> -indazol-7-il]-metanosulfonamida	549,8	548	234,0-236,0
I-39	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-metoxi-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	487,7	486	
I-40	3-Difluorometil-5-[2-fluoro-6-metil-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-benzonitrilo	408,4	408	212,5-214,4
I-41	3-[3-(7-Amino-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>])piridin-3-ilmetil]-6-bromo-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	472,7	471	
I-42	3-Cloro-5-[6-cloro-3-(7-cloro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>])piridin-3-ilmetil]-2-fluoro-fenoxi]-benzonitrilo	447,7	447	
I-43	3-[4-Cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>])piridina-7-carbonitrilo	438,3	437	
I-44	5-[6-Cloro-3-(7-ciano-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>])piridin-3-ilmetil]-2-fluoro-fenoxi]-isofalonnitrilo	428,8	428	
I-45	5-[6-Etil-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-isofalonnitrilo	397,4	397	
I-46	3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-benzonitrilo	413,2	412	210,0-215,5
I-48	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	487,7	486	291,0-293,0
I-48	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>])piridin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo; sal TFA	487,7	486	

I-49	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	458,7	457	237,6-240,8
I-50	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	489,7	488	235,5-237,1
I-51	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo; sal de trifluoroacetato	407,8		
I-52	5-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталонitrilo; sal de trifluoroacetato	449,9	449	
I-53	3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo	458,68	457	204,0-205,0
I-54	5-[6-Etil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталонitrilo	398,4	398	
I-55	3-Cloro-5-[6-etil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo	407,83	407	
I-56	3-Cloro-5-[6-ciclopropil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo	419,85	419	
I-57	5-[6-Ciclopropil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталонitrilo	410,4	410	
I-58	3-Cloro-5-[2-fluoro-6-metoxi-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo	409,8	410	
I-59	5-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталонitrilo	404,8		222,8-224,7
I-60	3-Cloro-5-[6-difluorometil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo	429,8		177,5-178,2
I-61	3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-metil-benzonitrilo	393,8		200,0-202,9
I-62	3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo	429,8		
I-63	3-Cloro-5-[2-fluoro-6-metanosulfonil-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo	457,9		239,5-240,7

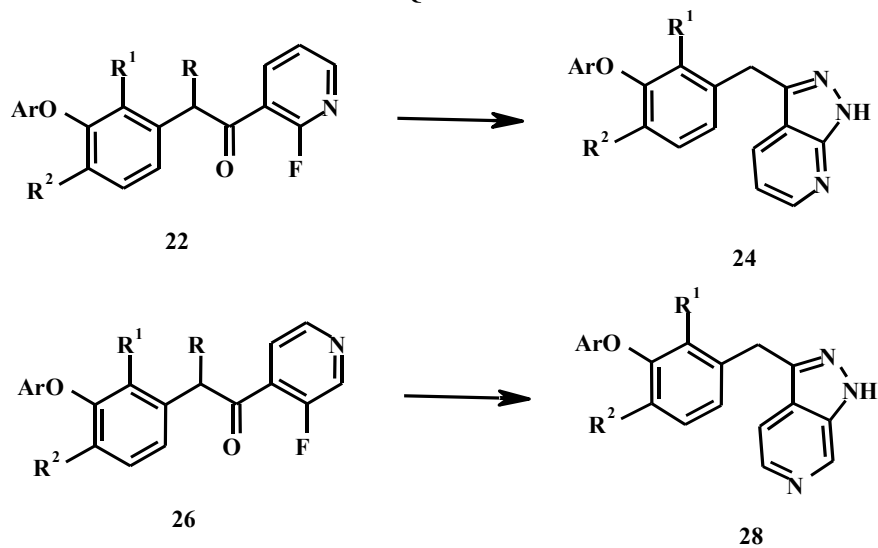
¹. Los datos de la inhibición de la TI del VIH para los compuestos I-1 a I-6 se midieron por el procedimiento del ejemplo 28. Los compuestos restantes se midieron por el procedimiento del ejemplo 27



5 Los materiales de partida para los pirazoles, indazoles, aza-indazoles y di-aza-indazoles de la presente invención son ésteres de ácidos 2,4-disustituidos-3-ariloxi-fenilacéticos, por ejemplo el **10a**, que pueden prepararse como se

describe en el ejemplo de referencia A. Algunas realizaciones de la presente invención son pirazoles no fusionados que se preparan fácilmente mediante la ciclación de un β -ceto-éster e hidrazina (véase, por ejemplo, ejemplo 1) o mediante la alquilación de un pirazol metalado (ejemplo 2). Los pirazoles fusionados descritos aquí pueden prepararse convenientemente mediante la ciclación intramolecular de hidrazina y un anillo aromático α -oxo portador de un residuo desplazable *orto* hacia el sustituyente oxo. El residuo desplazable es normalmente un halógeno; no obstante, otros grupos salientes (como un mesilato o un anillo ariloxi sustituido) también producen reacciones similares. El fragmento α -oxo-2-halo-(hetero)arilo necesario **14b** se ensambló mediante la condensación de Claisen de **10a** y un éster del ácido 2-halo-benzoico opcionalmente sustituido (por ejemplo, **12**). Un protocolo conveniente implica la activación del ácido 2-haloaril carboxílico con CDI que produce un derivado de ácido activado *in situ* que, a su vez, se condensa de forma eficiente con **10a** en presencia de una base para proporcionar el β -cetoéster **14a**, que se saponifica y descarboxila para proporcionar **14b**. De forma alternativa el éster **10a** puede convertirse en el correspondiente aldehído **10b** mediante la reducción directa a **10b** o mediante reducción al correspondiente alcohol primario y re-oxidación del alcohol en **10b**. En resumen, los derivados de ácido carboxílico pueden a veces reducirse directamente en carboxaldehídos con reactivos de hidruros metálicos como el DIBAL-H o $\text{LiAlH}(\text{O-}t\text{-Bu})_3$ en un solvente inerte como un éter o solvente hidrocarbonado normalmente a temperaturas reducidas. Las condiciones más vigorosas normalmente proporcionan el correspondiente alcohol primario que es fácilmente re-oxidado en el aldehído con diferentes agentes oxidantes bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, New York, 1992, pp. 1167-1172). La adición de un compuesto (hetero)aromático metalado al carbonilo y la posterior oxidación de los secundarios resultantes también proporciona **14b**. La ciclación de las acetofenonas *orto*-sustituidas con hidrazinas se ha utilizado para producir indazoles (X. Li *et al.*, *J. Med Chem.* **2003** 46(26):5663-5673; B. R. Henke *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40(17):2706-2725; S. Caron y E. Vazquez, *Org. Proc. Res. Develop.* **2001** 5(6):587-592). La reacción puede realizarse en cualquier solvente inerte que hierva a una temperatura suficientemente alta para producir la formación de la imina y el desplazamiento del grupo saliente.

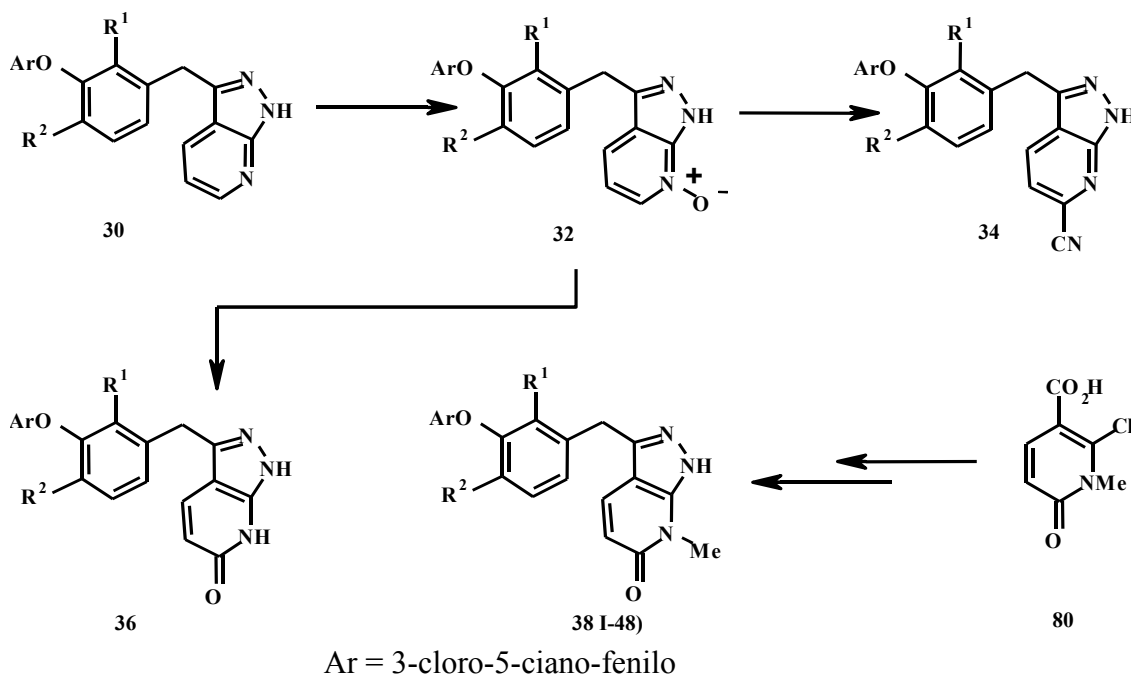
ESQUEMA B



La presente invención también incluye compuestos aza- y di-aza-indazoles fusionados. Los compuestos 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetilo pueden prepararse a partir del precursor 3-acil-2-halopiridina **22** mediante ciclación con hidrazina (B. M. Lynch *et al.*, *Can. J. Chem.* **1988** 66(3):420-428). Los compuestos necesarios están disponibles utilizando la condensación de Claisen (proporcionando **22**, en el que R = alcóxicarbonilo)/ descarboxilación (proporcionando **22**, en el que R = H) a partir de compuestos del ácido 2-halo-nicotínico (por ejemplo, en el ejemplo 6). Así, el tratamiento de 3-{6-bromo-2-fluoro-3-[2-(2-fluoro-piridin-3-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-cloro-benzonitrilo (**22**, R = H, R¹ = F, R² = Br, Ar = 3-cloro-5-ciano-fenil) con hidrazina resulta en la formación de la imina y desplazamiento del flúor lábil del anillo piridina para proporcionar **I-7**. Un ácido nicotínico 2-cloro sustituido también puede utilizarse para introducir el anillo pirazol. Alternativamente, los derivados de piridina que pueden metalarse selectivamente en la posición 3, pueden condensarse con el aldehído y reoxidarse en la cetona (por ejemplo, en el ejemplo 7). El proceso óptimo dependerá de la disponibilidad de un reactante adecuado. Los derivados de 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetilo se prepararon de forma análoga a partir de derivados de ácido 3-halo-isonicotínico (por ejemplo, en el ejemplo 16) o a partir de piridinas 3-halo-4-metaladas (por ejemplo, en el ejemplo 12). Los análogos de 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ilo se prepararon a partir de ácido 4-cloro-pirimidina-5-carboxílico utilizando la secuencia de condensación de Claisen/ ciclación intramolecular de hidrazina que proporcionó **I-18**. Los compuestos de 6-cloro-1*H*-

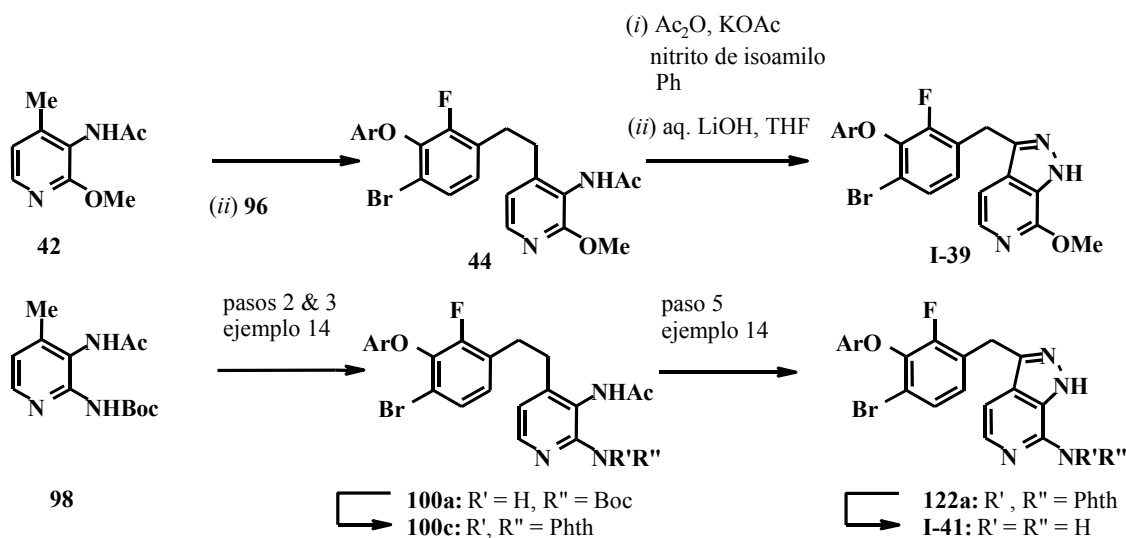
- pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo se prepararon de forma similar empezando a partir de ácido 2,4-dicloro-pirimidina-5-carboxílico. El desplazamiento del sustituyente 2-cloro mediante hidrazina durante la ciclación resulta en el aislamiento de 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(6-hidracino-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo, sal de ácido trifluoroacético (**I-10**) como un producto secundario de la reacción. Los compuestos de fórmula **I** en los que **A** es 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-3-ilmetil (**A**= **A2**, **X**¹= **X**²= N, **X**³= CH) se prepararon de forma análoga excepto que la condensación de Claisen se llevó a cabo con ácido 3-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridacina-4-carboxílico (véase ejemplo 21) en lugar de ácido 2-fluoro-nicotínico.

ESQUEMA C



- 10 La sustitución adicional sobre el precursor del ácido 2-halo-nicotínico proporciona una ruta para los derivados de pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-ilo (por ejemplo, **I-22** y **I-23**). De forma alternativa, el anillo pirazolo[3,4-*b*]piridina puede además sustituirse tras la elaboración del anillo fusionado. La oxidación del nitrógeno de piridina en el correspondiente N-óxido se logró con MCBPA. Otros oxidantes convencionales, por ejemplo, H₂O₂ y perácidos, son conocidos por ser útiles para la misma transformación.
- 15 El N-óxido se convirtió en el correspondiente nitrilo (**I-14**) con cianuro sódico y TMSCl (H. Vorbrüggen y K. Krolikiewicz, *Synthesis* **1983** 316-18) o en el correspondiente derivado de 6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-ilo (**I-12**) con anhídrido trifluoroacético (TFAA) (K. Konno *et al.*, *Heterocycles* **1986** 24(8):2169-2172). Los derivados de 6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-ilo con un sustituyente N-alquilo en el nitrógeno de la piridona se prepararon mediante una secuencia análoga en dos pasos de condensación de Claisen/ ciclación intramolecular de hidrazina a partir de la piridona N-alquilada **80**. La activación de **40** con CDI resulta en el desplazamiento del cloruro del imidazol liberado que se desplaza posteriormente mediante la hidrazina durante la ciclación (véase el ejemplo 9).
- 20

ESQUEMA D



Ar = 3-cloro-5-ciano-fenilo, Phth = ftalimida

Ciertos compuestos pirazolo[3,4-b]piridina-3-ilmetilo sustituidos se prepararon utilizando la síntesis de Jacobson-Huber (P. Marakos *et al.*, *Syn Lett* **1997** 561; C. Ruechardt y V. Hassmann, *Annalen* **1980** 908-927; C. Ruechardt y V. Hassmann, *Synthesis* **1972** 375; P. Jacobson y L. Huber, *Chem. Ber.* **1908** 41:667). Utilizando estas condiciones la arilamina se convierte en una sal de diazonio que sufre la ciclación intramolecular para dar aza-indazol. Los derivados de picolina necesarios, **42** y **98**, pueden prepararse mediante los procedimientos de la bibliografía. La desprotonación del grupo heteroaril metilo se logró con *n*-BuLi y el intermediario heteroarilmetil litio resultante se alquiló con **96** para proporcionar **44** que se sometió al procedimiento de Jacobson para proporcionar **I-39**.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de administración de dosificación oral y de transportadores. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, lo que incluye la administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente potenciador de la penetración), bucal, nasal, por inhalación y por supositorios, entre otras vías de administración. La forma preferida de administración es generalmente la oral, utilizando un régimen conveniente de dosis diaria que puede ajustarse de acuerdo con el grado de enfermedad y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compue o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente útiles, junto con uno o más excipientes convencionales, transportadores o diluyentes, pueden colocarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias pueden estar compuestas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosis unitarias pueden contener cualquier cantidad adecuada efectiva del ingrediente activo proporcional al rango de dosis diario previsto para ser utilizado. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para su uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Una preparación típica contendrá entre alrededor del 5% y alrededor del 95% de compuesto activo o compuestos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir tanto las formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo, y un experto en la materia apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente" tal como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que es útil tanto en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente segura, ni tóxica ni biológicamente o de otra manera no deseable, e incluye excipientes que son aceptables para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico humano. El

término “excipiente” tal como se utiliza aquí incluye tanto uno como más de un excipiente.

La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto indica una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: (1) sales de adición
 5 ácida, formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-
 10 etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental está
 15 sustituido por un ion metálico, por ejemplo, un ion alcalino-metálico, un ion alcalino-térreo, o un ion aluminio; o coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometaamina, N-metilglucamina y similares. Las N-acilsulfonamidas poseen un protón ácido que puede separarse para formar una sal con un catión orgánico o inorgánico.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc y magnesio. Se entenderá que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen aquí, de la misma sal de adición ácida.

25 Las preparaciones de forma sólida incluyen polvo, comprimidos, píldoras, cápsulas, cachets, supositorios y gránulos dispersables. Un transportador sólido podrá ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, enlazantes, conservantes, agentes desintegradores de comprimidos o un material encapsulante. En el polvo, el transportador generalmente es un sólido
 30 dividido finamente que es una mezcla con el componente activo dividido finamente. En los comprimidos, el componente activo generalmente está mezclado con el transportador, que posee la capacidad enlazante necesaria, en proporciones adecuadas y compactados en la forma y tamaños deseados. Los transportadores adecuados incluyen, pero no se limitan, a carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de coco y
 35 similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

40 Las formulaciones líquidas que también son adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones líquidas como las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Éstas incluyen las preparaciones de forma sólida que pretenden convertirse en preparaciones de forma líquida poco antes de utilizarse. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden
 45 contener agentes emulsificantes como la lecitina, sorbitan monooleato o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes suspensores bien conocidos.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas pre-cargadas, infusión en pequeños volúmenes o en contenedores multi-dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden formarse como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de transportadores
 55 oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes formuladores como agentes conservantes, humectantes, emulsificantes o suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización de una solución para su constitución antes de usar
 60 con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo,

5 formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y contendrá en general también uno o más agentes emulsificantes, estabilizantes, dispersantes, suspensores, espesantes o colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base con sabor, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como la gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.

10 Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para su administración como supositorios. Se funde primero una cera de baja fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de coco, y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla fundida homogénea se vierte entonces en moldes de un tamaño adecuado, y se deja enfriar y solidificar.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para su administración vaginal. Son conocidos en el campo como apropiados los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo tales transportadores.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración por vía nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal mediante los medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, se puede lograr mediante la administración a un paciente de un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo mediante una bomba dosificadora de pulverización fina.

25 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración como aerosol, en particular en el tracto respiratorio e incluyendo la administración por vía intranasal. El compuesto en general tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Este tamaño de partícula puede obtenerse por métodos conocidos en la materia, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envoltorio presurizado con un propelente adecuado como el clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados. El aerosol puede contener también de forma conveniente un surfactante como la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. De forma alternativa, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base adecuada en polvo como la lactosa, almidón, y derivados del almidón como la hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El transportador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas de por ejemplo gelatina, o envoltorios blíster desde los que el polvo puede administrarse mediante un inhalador.

40 Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración con liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de liberación del fármaco. Estos sistemas de liberación son ventajosos cuando se requiere una liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del régimen de tratamiento por el paciente es crucial. Los compuestos de los sistemas de liberación transdérmica están frecuentemente unidos a un soporte sólido que se adhiere a la piel. El compuesto de interés puede también combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan de forma subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana lipídica soluble, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

50 Las formulaciones adecuadas junto con los transportadores farmacéuticos, diluyentes y excipientes se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una vía en particular de administración sin dejar las composiciones de la presente invención inestables ni comprometiendo su actividad terapéutica.

60 La modificación de los presentes compuestos para que sean más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede lograrse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.), que son bien conocidas dentro del conocimiento en la materia. También es bien conocida la modificación de la ruta de administración y régimen de dosis de un compuesto en particular, para gestionar la farmacocinética de los presentes compuestos y obtener un máximo efecto beneficioso en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usa aquí indica una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. El estado de una infección por VIH puede monitorizarse midiendo la carga viral (RNA) o monitorizando los niveles de células T. La dosis se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. Las dosificaciones pueden variar dentro de amplios límites dependiendo de varios factores, como la gravedad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y salud general del paciente, otros medicamentos con los que el paciente está siendo tratado, la ruta y forma de administración, y las preferencias y experiencia del médico involucrado. Para la administración oral, será apropiada una dosis diaria de entre alrededor de 0,01 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosis diaria preferible está entre alrededor de 0,1 y alrededor de 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente entre 0,1 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente entre 1,0 y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, para la administración a una persona de 70 kg, el rango de dosis estará entre 7 mg y 0,7 g por día. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas, normalmente entre 1 y 5 dosis por día. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis menores, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto en el tratamiento de las enfermedades descritas aquí, será capaz, sin demasiada experimentación y dependiendo del conocimiento personal, experiencia y las descripciones de esta solicitud, de lograr una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente determinados.

En realizaciones de la invención, el compuesto activo o la sal pueden administrarse en combinación con otro agente antiviral, como un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, otro inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa o inhibidor de la proteasa del VIH. Cuando el compuesto activo o su sal derivada se administran en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede aumentar por encima de la del compuesto parental. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, tal administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados nucleósidos. "Administración concurrente" tal como se usa aquí incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes tiempos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede alcanzarse mediante una formulación simple, que contiene dos o más ingredientes activos, o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un único agente activo.

Se entenderá que las referencias que se hacen aquí al tratamiento abarcan tanto la profilaxis como el tratamiento de infecciones existentes, y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de humanos así como de otros animales. Además, el tratamiento de una infección por VIH, tal como se usa aquí, también incluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una condición asociada o mediada por una infección por VIH, o los síntomas clínicos de la misma.

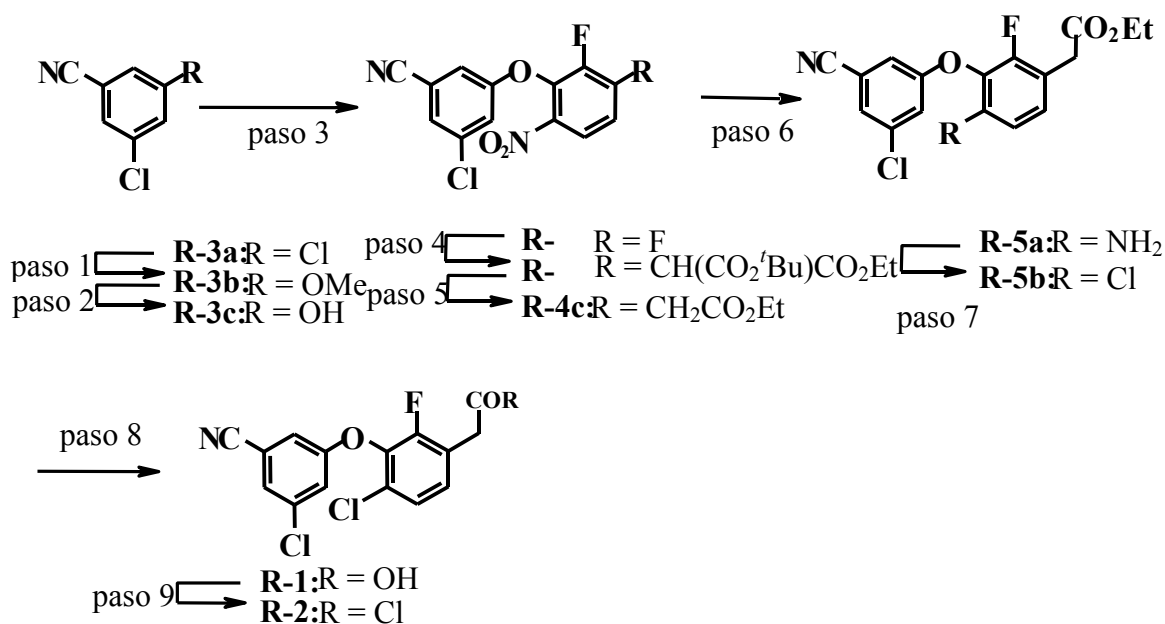
Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en forma de dosis unitarias. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empaquetada, en las que el paquete contiene cantidades definidas de la preparación, tales como comprimidos empaquetados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosis unitaria también puede ser una cápsula, comprimido, cachet o pastilla en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma empaquetada.

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir a aquellos entendidos de la materia entender más claramente y practicar la presente invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo de referencia A

Ácidos 3-Ariloxifenilacéticos

Ácido [4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acético (**R-1**) y cloruro de [4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetilo (**R-2**)



Paso 1 - Un recipiente de fondo redondeado de 100 ml se cargó bajo una corriente de nitrógeno con 3,5-diclorobenzonitrilo (**R-3a**, 7,0 g, 40,69 mmol) y DMF anhidro (75 mL). A la solución se añadió metóxido sódico (2,26 g, 44,76 mmol) y la solución resultante se agitó posteriormente a TA durante 24 h. Cuando la solución se completó, se añadió HCl acuoso al 10% gota a gota al recipiente de reacción. La mezcla bruta se extrajo con EtOAc y se lavó secuencialmente con ácido acuoso, agua y salmuera. Los extractos de EtOAc se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para conseguir un sólido bruto que se recrystalizó a partir de hexano/ acetona para conseguir 5,9 g (86%) de **R-3b**.

Paso 2 - Un recipiente de 250 mL se cargó con **R-3b** (7,0 g, 41,766 mmol) y 2,4,6-colidina (100 mL). La mezcla se calentó hasta 170° C, se añadió Lil (16,76 g, 125,298 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h. Cuando el **R-3b** se consumió la reacción se enfrió hasta TA y se detuvo con HCl acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para conseguir un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/ hexano (10:90) para conseguir 6,0 g (94%) de **R-3c**.

Paso 3 - Un recipiente de fondo redondeado de 250 mL se cargó con **R-3c** (6,0 g, 39,070 mmol) y THF anhidro (100 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C. A la solución enfriada se añadió *tert*-butóxido sódico (46,89 g, 4,51 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h. Se añadió 2,3,4-trifluoro-nitro-benceno (6,92 g, 39,070 mmol) gota a gota manteniendo la reacción a 0°C hasta que el fenol se consumió completamente. La mezcla se detuvo mediante la adición de HCl acuoso al 10% y la mezcla resultante se agitó durante una hora adicional. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para dar lugar a un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con hexano/ EtOAc (92:8) para conseguir 10 g (82%) de **R-4a**.

Paso 4 - Una solución de etil malonato de *tert*-butilo (10,31 g, 54,80 mmol) y NMP (anhidro, 200 mL) enfriada hasta 0°C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadió NaH al 40% en aceite mineral (1,84 g, 76,70 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara a 0°C durante 1 h adicional. Entonces se añadió el éter de *bis*-arilo **R-4a** (15,00 g, 49,80 mmol) al recipiente de reacción y se agitó bajo nitrógeno a TA hasta que se completó la reacción. La mezcla se detuvo mediante la adición de HCl acuoso al 10% a TA. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para conseguir **R-4b** como un aceite amarillento que se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación.

Paso 5 - El diéster **R-4b** (24,0 g, 50,117 mmol) se disolvió en dicloroetano (300 mL) y TFA (6,29 g, 55,13 mmol) y se calentó hasta 75°C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta TA y el solvente y TFA en exceso se eliminaron al vacío. El aceite bruto se redisolvió en DCM y se enfrió hasta 0°C y se añadió NaHCO₃ acuoso. La mezcla se extrajo con DCM y se lavó con agua y salmuera. El DCM se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para conseguir un aceite amarillo. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con hexano/

EtOAc (90:10) para conseguir 15,0 g (80%) de **R-4c**.

Paso 6 - Un recipiente de 250 mL de fondo redondeado se cargó con **R-4c** (8,0, 21,12 mmol) y EtOH absoluto. Al recipiente de reacción se añadió NH₄Cl (2,26 g, 42,244 mmol), agua (30 mL) y hierro (1,17 g, 21,12 mmol). La reacción se agitó y se calentó hasta 80°C durante 4 h. Cuando el **R-4c** se consumió, la mezcla heterogénea se filtró a través de un filtró de CELITE® y la pasta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos combinados de EtOAc se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para conseguir un aceite pálido que se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con hexano/ EtOAc (85:15) para conseguir 6,0 g (87%) de **R-5a**.

Paso 7 - Un recipiente de 100 mL de fondo redondeado se cargó con MeCN anhidro (15 mL) bajo una corriente continua de nitrógeno. A esta mezcla se añadieron Cu(II)Cl₂ (0,083 g, 0,624 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (0,064 g, 0,624 mmol). La mezcla se calentó hasta 70°C 30 min. A esta mezcla se añadió **R-5a** (0,100 g, 0,624 mmol) en una única porción y la agitación se continuó durante 2 h adicionales. Tras consumirse los materiales de partida la mezcla se enfrió hasta TA y la mezcla de reacción se detuvo con HCl acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. El extracto de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para conseguir un aceite marrón claro que se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con hexano/ EtOAc (96:4) para conseguir 0,080 g (76%) de **R-5b**.

Paso 8 - Un recipiente secado en el horno de 100 mL de fondo redondeado se purgó con nitrógeno y se cargó con **R-5b** (2,0 g; 5,43 mmol) y THF (20 mL), y se agitó bajo una corriente de nitrógeno. Al recipiente de reacción se añadió LiOH (0,46 g; 10,86 mmol) seguido de 5 mL de agua desionizada. La reacción se agitó durante 1 h bajo una corriente continua de nitrógeno. La mezcla homogénea se enfrió hasta 0°C y se detuvo con HCl acuoso al 10%. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. adicionales. La mezcla bruta se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el ácido bruto **R-1** se utilizó sin posterior purificación.

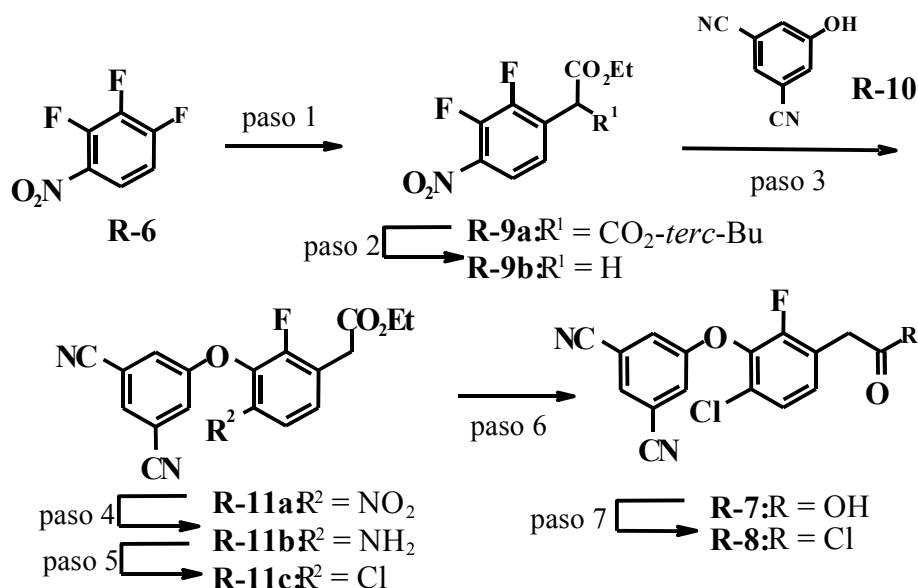
Paso 9 - Un recipiente de 100 mL de fondo redondeado se cargó con **R-1** (0,200 g, 0,520 mmol) y DCM (5 mL) y la solución se agitó bajo nitrógeno a TA. A la solución se añadió cloruro de tionilo (0,061 g, 0,520 mmol) gota a gota seguido de una única gota de DMF. La reacción se agitó durante 1 h a TA. El solvente en exceso y el cloruro de tionilo se eliminaron al vacío para conseguir el ácido carboxílico **R-2** como un aceite amarillo bruto que se utilizó en la siguiente reacción sin posterior purificación.

Procedimiento General para la preparación de fenilacetatos de *terc*-butilo

A una solución enfriada con hielo del éster de etilo o metilo de un ácido acético fenil sustituido en THF se añadió una solución acuosa de LiOH.H₂O (1,5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a TA y el progreso de la hidrólisis se siguió mediante TCL o HPLC. Cuando se completó la reacción se añadieron HCl 1M y EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para conseguir el ácido carboxílico correspondiente.

A una solución del ácido carboxílico en *terc*-butanol mantenida en una atmósfera inerte se añadió DMAP (0,3 equivalentes) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc anhídrido, 2 equivalentes). La reacción se agitó a TA hasta que cesó la evolución de gas y la reacción se completó. El solvente se eliminó al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de SiO₂.

Ácido 4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acético (**R-7**) y cloruro de 4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetilo (**R-8**)



Pasos 1 y 2 - 2,3-difluoro-4-nitrofenilacetato de etilo (**R-9b**)

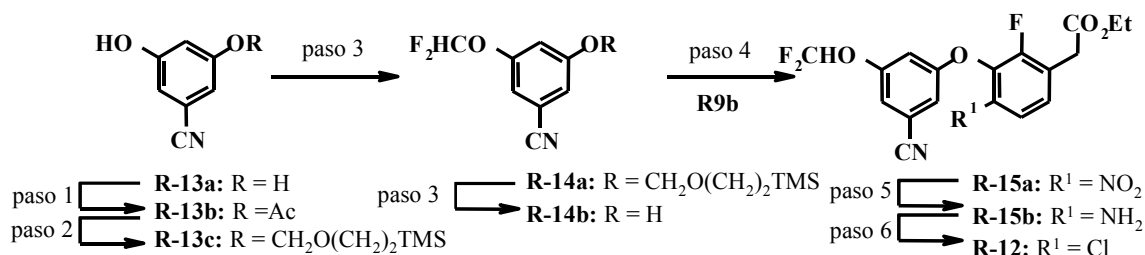
- 5 A una solución enfriada con hielo de etilmalonato de *tert*-butilo (Alfa Aesar) (31,2 g, 166 mmol) en NMP (300 mL) se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió NaH (dispersión de aceite al 60%, 13,1 g, 218 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Cuando la adición se completó, la solución se dejó reposar durante 20 min. A esta solución se añadió gota a gota 2,3,4-trifluoronitro-benceno (**R-6**, Oakwood Products Inc.) (26,6 g, 163 mmol) en NMP (50 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C (altamente exotérmica). Cuando la adición se completó, la reacción se dejó reposar a TA durante 2 h. La solución se añadió a una solución acuosa de NH₄Cl (1,5 L), se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se lavó 5 veces con agua (400 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El éster malónico sustituido bruto **R-9a** se utilizó sin posterior purificación.

15 El éster **R-9a** se disolvió en DCM (400 mL) y se añadió TFA (100 mL), se calentó la solución hasta 40°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y el solvente se evaporó. El producto bruto se disolvió en EtOAc (400 mL), se lavó de forma secuencial con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite residual se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc/ hexanos al 5% para conseguir **R-9b** como un aceite dorado (11,9 g) (30%) que cristalizó tras reposar.

20 Paso 3 - Una solución de THF anhidro (100 mL) y **R-10** (10,00 g, 69,38 mmol) enfriada hasta 0°C se trató con *tert*-butóxido sódico (7,34 g, 76,32 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. a 0°C, luego se añadió **R-9b** (17,01, 69,38 mmol) y se agitó durante 3 h. La reacción se detuvo con HCl acuoso al 10%. La mezcla bruta se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para conseguir un aceite bruto que se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con hexanos/ EtOAc (90:10) para conseguir 20 g (78%) de **R-11a**.

La introducción del cloro sustituyente (pasos 4 y 5) se realizó como se describe en los pasos 6 y 7 de la preparación de **R-1** (*supra*). La hidrólisis del éster y la formación del cloruro ácido (pasos 7 y 8) se realizaron mediante los procedimientos descritos en los pasos 8 y 9 de la preparación de **R-2** en los que se consigue **R-7** y **R-8**.

[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluorometoxi-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-12**)



Paso 1 - Se añadió acético anhídrido (30 mL, 4 equiv.) a una solución de **R-13a** (10,36 g, 77 mmol) en piridina anhidra (60 mL) enfriada hasta 0°C y cubierta con nitrógeno. La reacción se atemperó hasta TA y se agitó durante 16 h. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío, y el aceite restante se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, solución de HCl al 5%, salmuera y se secó (MgSO₄). Los materiales volátiles se eliminaron para conseguir 14,5 g (86%) del diacetato. El diacetato (14 g, 64 mmol) se disolvió en una mezcla de EtOH (100 mL) y benceno (100 mL) y se enfrió hasta 0°C. Una solución de KOH (3,6 g, 1 equiv.) en EtOH se añadió gota a gota. Tras 1 h, la solución se añadió a una solución enfriada con hielo de NH₄Cl saturado, se extrajo con éter y se lavó con salmuera. Los extractos de Et₂O se concentraron y purificaron mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/ EtOAc (EtOAc de 0% a 25%) para conseguir 10 g de **R-13b** (88%).

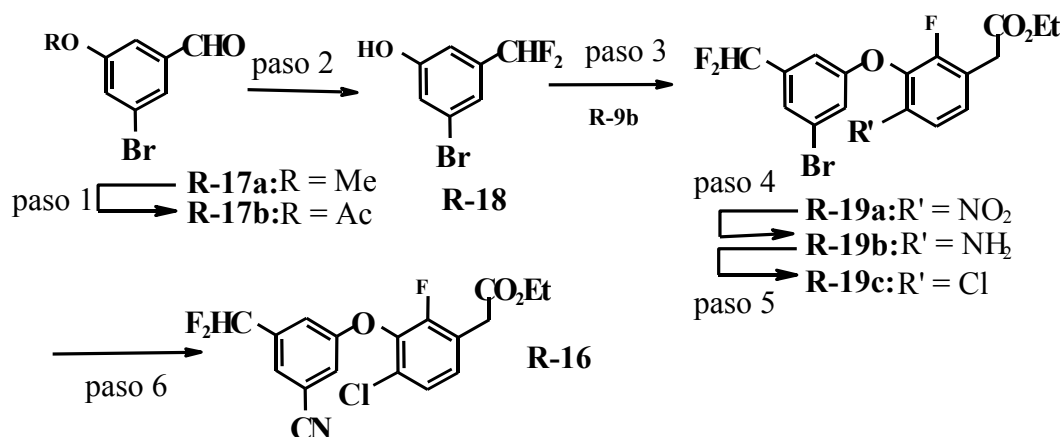
Paso 2 - Se añadió (2-trimetilsilil-etoxi)-metil-cloruro (2,2 mL, 1,1 equiv.) a una solución de **R-13b** (2,0 g, 11,3 mmol) y DIPEA (2,4 mL, 1,2 equiv.) en DCM (50 mL) enfriada hasta 0°C. La solución se atemperó hasta TA, se agitó durante 16 h, y se vertió en una solución saturada de NaHCO₃. La solución acuosa se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). Los solventes se eliminaron al vacío y el producto acetilado se disolvió en una mezcla de agua (8 mL) y THF (32 mL). Se añadió LiOH·H₂O (0,71 g, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h, se acidificó hasta pH 5 y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 2,5 g (80%) de **R-13c**.

Paso 3 - Se añadió F₂CICCO₂Na (2,84 g, 2,3 equiv.) a una solución de Cs₂CO₃ (3,69 g, 1,4 equiv.), **R-13c** (2,26 g, 8,09 mmol), DMF (32 mL) y agua (2 mL). La solución se calentó hasta 100°C durante 2 h, se enfrió hasta TA, y se vertió en una solución saturada de NH₄Cl. La solución se extrajo con una mezcla de EtOAc y hexanos, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 0 a 10%) para conseguir 1,83 g (70%) de **R-14a**. Se disolvió éter de difluorometilo **R-14a** en MeOH (30 mL) y se añadieron 5,6 mL de una solución de HCl 1,0 M. La solución se calentó hasta 50°C durante 5 h, y se agitó a TA durante 16 h. Los materiales volátiles se evaporaron, y el residuo acuoso se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM, y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío para conseguir 780 mg (73%) de **R-14b**.

La condensación de **R-14b** y **R-9b** se realizó mediante el procedimiento descrito en el paso 3 de la preparación de **R-7**. La reducción del grupo nitro (paso 5), diazotización de la amina y el desplazamiento mediante cloruro (paso 6), la hidrólisis del éster y la conversión del ácido al cloruro ácido se realizaron mediante el procedimiento descrito en los pasos 6-9 de la preparación de **R-2**.

[4-cloro-3-(3-ciano-5-metoxi-fenoxi)-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo se preparó de forma similar con la excepción de que en el paso 4, se utilizó 3-ciano-5-metoxi-fenol (Nº de Reg. CAS. 124993-53-9) en lugar de **R-14b**.

[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-16a**)



Paso 1 - Una solución de BBr₃ (29,1 mL de una solución 1,0 M en DCM, 29,1 mmol) se añadió lentamente a una solución de **R-17a** (2,5 g, 11,62 mmol, Nº de Reg. CAS. 262450-65-7) en DCM anhidro (25 mL) mantenida bajo N₂ a -78°C. La solución anaranjada se atemperó hasta TA, se agitó durante 2 h, y se vertió en hielo. La mezcla se extrajo con DCM (100 mL), y la capa orgánica se lavó con H₂O (50 mL) y salmuera (50 mL). Los solventes se evaporaron, y

el aceite restante se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexanos (EtOAc de 0% a 20%) para proporcionar el fenol deseado. A una solución de este fenol en piridina (10 mL) bajo argón se añadió lentamente anhídrido acético (0,6 mL, 6,33 mmol). Tras 2 h, los materiales volátiles se eliminaron para proporcionar acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo (**R-17b**, 1,02 g, 40%).

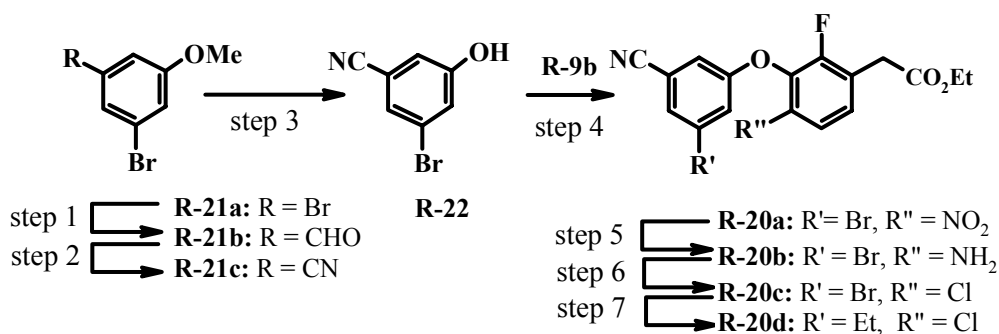
5 **Paso 2** - Se añadió DAST (1,02 mL, 7,69 mmol) a una solución de acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo (**R-17b**, 1,1 g, 4,52 mmol) en DCM (5 mL) bajo nitrógeno contenida en una botella NALGENE®. Se añadió EtOH (0,013 mL, 0,23 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió entonces lentamente a una solución acuosa de NaHCO₃ saturado. Tras el cese del burbujeo, se añadió DCM (50 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó (MgSO₄). El solvente se eliminó para proporcionar un aceite amarillo que se disolvió en THF (15 mL) y H₂O (4 mL). Se añadió LiOH·H₂O (474 mg, 11,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La solución se añadió entonces gota a gota a HCl acuoso al 5% (50 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), y se secaron (MgSO₄). La evaporación de los materiales volátiles dio lugar a un aceite que se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexanos (EtOAc de 0% a 25%) para proporcionar 800 mg (79%) de **R-18**.

La condensación del fenol **R-18** con **R-9b** (paso 3) se realizó mediante el procedimiento descrito en el paso 3 de la preparación de **R-7**. La reducción del grupo nitro (paso 4), la diazotización de la amina y el desplazamiento mediante cloruro (paso 5) se realizaron mediante el procedimiento descrito en los pasos 6 y 7 de la preparación de **R-2** para conseguir **R-19c**.

Paso 6 - Una solución de **R-19c** (757 mg, 1,73 mmol), Pd[P(Ph)₃]₄(O) (300 mg, 0,26 mmol), y cianida de zinc (122 mg, 1,04 mmol) en DMF (8 mL) bajo nitrógeno se calentó hasta 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se añadió a NH₄OH 2 M acuoso. La solución se extrajo con EtOAc/ hexanos 1:1 (3 x 30 mL), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 20 mL) y se secaron (MgSO₄). El solvente se evaporó, y el aceite restante se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexanos (EtOAc de 0% a 25%) para proporcionar 580 mg (87%) de **R-16**.

La hidrólisis del éster de etilo y la conversión a cloruro ácido puede realizarse como se ha descrito en los pasos 8-9 de la preparación de **R-2**.

[3-(3-Bromo-5-ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-20c**)



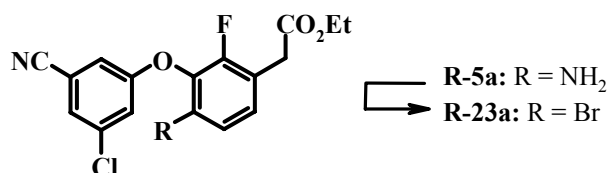
35 **Paso 1** - Se añadió lentamente *n*-BuLi (2,6 mL de una solución 1,6 M, 1,1 equiv.) a una solución de **R-21a** (1,0 g, 3,8 mmol, N° de Reg. CAS. 74137-36-3) en Et₂O (20 mL) enfriada hasta -78°C bajo una atmósfera de N₂. La solución se agitó durante 45 min., y se añadió DMF mediante una jeringa. La solución se atemperó lentamente hasta TA, se añadió NH₄Cl saturado y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para conseguir 0,80 g (98%) de **R-21b**.

40 **Paso 2** - Una solución del aldehído **R-21b** (12,0 g, 56 mmol), NH₂OH·HCl (19,4 g, 5 equiv.), EtOH (100 mL) y piridina (10 mL) se calentó hasta 65°C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta TA, y se repartió entre EtOAc/ hexanos 50% y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). Los materiales volátiles se evaporaron para conseguir 12,4 g (97%) de la oxima. Este material se disolvió en dioxano anhidro (100 mL) y piridina (26 mL, 6 equiv.). La solución se enfrió hasta 0°C, se añadió TFAA (15 mL, 2 equiv.) y se permitió que la mezcla se atemperara a TA. La solución se agitó durante 2 d, y se calentó hasta 60°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió cuidadosamente a agua helada. La mezcla se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1 M y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para conseguir 10,4 g (90%) de **R-21c**.

Paso 3 - Se añadió colidina anhidra (100 mL) a un recipiente seco que contiene **R-21c** (10,4 g, 49 mmol) y Lil (19,6 g, 3 equiv.). La solución se calentó bajo nitrógeno hasta 150°C toda la noche, se enfrió hasta TA, y se vertió en una solución de HCl 1 M enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con una solución de EtOAc/ hexanos 1:1, se lavó con agua y se secó (MgSO₄). La concentración al vacío dio lugar a 8,7 g (89%) de **R-22**.

La condensación del fenol **R-22** con **R-9b** (paso 4) se realizó mediante el procedimiento descrito en el paso 3 de la preparación de **R-7**. La reducción del grupo nitro (paso 5), la diazotización de la amina y el desplazamiento mediante cloruro (paso 6) para conseguir **R-20c** se realizaron mediante el procedimiento descrito en los pasos 6 y 7 de la preparación de **R-2**.

El [4-cloro-3-(3-ciano-5-etil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-20d**) se preparó mediante el tratamiento de una solución en THF de **R-20c** con, Pd(dppf)Cl₂, DIBAL-H (1M en tolueno), dietilzinc utilizando el procedimiento descrito en la preparación de **R-31** (*infra*).

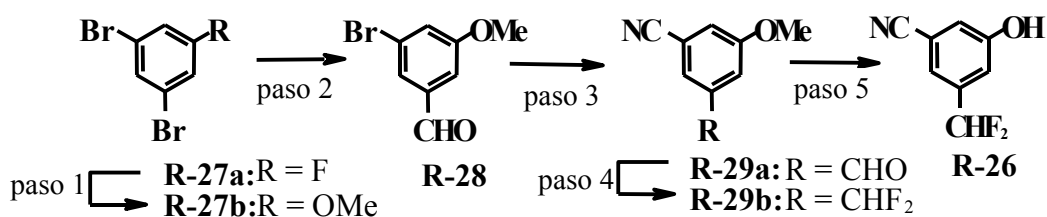


[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-23a**) y [4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-23b**)

Un matraz de tres cuellos de 150 mL de fondo redondeado se cargó con MeCN (50 mL), CuBr₂ (2,8 g, 12,61 mmol) y nitrito de *t*-butilo (1,4 g, 13,76 mmol), se desgasificó y se mantuvo bajo una atmósfera de Ar y se calentó hasta 70°C. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de **R-5a** (4,0 g, 11,47 mmol) disuelto en MeCN (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h y luego se enfrió hasta 0°C. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl al 10% (30 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con HCl al 10% y salmuera. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y los solventes volátiles se eliminaron al vacío para dar lugar a un aceite negro que se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con hexanos/ EtOAc (95:5) para conseguir 2,5 g (52,8%) de **R-23a**. La hidrólisis del éster de etilo mediante el procedimiento descrito en el paso 8 del ejemplo 1 dio lugar al ácido carboxílico **R-23b**.

El [4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-24**) se preparó a partir de **R-11b** mediante la reducción del nitro como se ha descrito en el paso 6 de la preparación de **R-5a** y la diazotización de la amina y el desplazamiento con bromo como se ha descrito para el **R-23a**.

[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-25**)



Paso 1 - Un solución de **R-27a** (N^o de Reg. CAS. 1435-51-4), MeONa (1 equivalente) y DMF se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de N₂ a TA. Los solventes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre Et₂O y agua. La fase orgánica se lavó con NaOH al 5%, agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para conseguir **R-27b**.

Paso 2 - A una solución de **R-27b** (60 g, 0,2256 mol) y Et₂O anhidro (1 L) enfriada hasta -78°C y mantenida bajo una atmósfera de Ar se añadió *n*-BuLi (100 mL, 0,2482 mol, 2,5M en hexano) gota a gota a lo largo de 30 min. La solución amarilla se agitó a -78°C durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota DMF seco (19 mL, 248,2 mmol) a lo largo de 15 min. y la reacción se agitó a -78°C durante 10 min. antes de la eliminación del baño de refrigeración y permitir que la reacción se caliente hasta -30°C a lo largo de 30 min. El recipiente de reacción se colocó en baño de hielo-agua y se calentó hasta -10°C. La mezcla se añadió lentamente a una solución de NH₄Cl acuoso saturado helado (400 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con Et₂O. Los

extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para conseguir un aceite que solidificó en reposo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano/ EtOAc (EtOAc de 3 a 5%) para conseguir **R-28**.

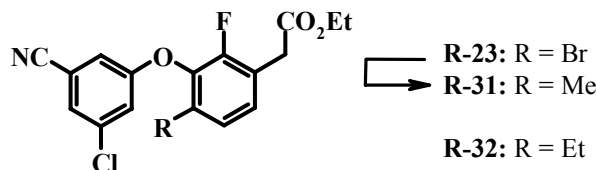
- 5 Paso 3 - La cianurización de **R-28** para conseguir el **R-29a** se realizó con $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4(0)$ y DMF como se ha descrito en el paso 6 de la preparación de **R-16** (*supra*)

- 10 Paso 4 - Se añadió DAST (21,04 mL, 519 mmol) a una solución de **R-29a** (15,1 g, 94 mmol) y DCM (100 mL) contenida en una botella NALGENE® bajo nitrógeno. Se añadió EtOH (0,013 mL, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió entonces lentamente a una solución acuosa de NaHCO_3 saturado. Tras el cese del burbujeo, se añadió DCM (50 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó (MgSO_4). El solvente se eliminó y el producto bruto se purificó mediante dos cromatografías rápidas en SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexanos (EtOAc de 0% al 10%) para conseguir **R-29b** como un sólido blanco.

- 15 Paso 5 - El éter de metilo **R-29b** se desmetiló en una solución de HBr acuoso al 48% y HOAc glacial calentada a 120°C hasta que la desmetilación se completó. La eliminación de los volátiles y la partición entre agua y DCM dio lugar a **R-26**.

- 20 La condensación de **R-26** y **R-9b** se realizó mediante el procedimiento descrito en el paso 3 de la preparación de **R-7**. La reducción del grupo nitro se realizó como se ha descrito en el paso 6 de la preparación de **R-2**. La diazotización y el desplazamiento del diazo con bromo se realizó como se ha descrito para el **R-23a** para conseguir el **R-25**.

- 25 [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-4-metil-fenil]- acetato de etilo (R-31)



- 30 A una solución desgasificada helada de THF (15 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,09 g, 0,121 mmol) se añadió DIBAL-H (0,012 mmol, solución 1M en tolueno). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta TA. Una solución de **R-23a** (1,0 g, 2,42 mmol) se añadió seguido de dimetil zinc (1 M en THF, 4,240 mmol). La reacción se calentó hasta 65°C durante 4 h, se enfrió hasta TA y se detuvo con NH_4Cl acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y se lavó secuencialmente con NH_4Cl y salmuera. El extracto de EtOAc se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente volátil se eliminó al vacío para dar lugar a un aceite marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía de SiO_2 eluyendo con hexano/ EtOAc (95:5) para conseguir 0,50 g (59%) de **R-31**.

- 35 El [3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-4-metil-fenil]- acetato de etilo (R-33) se preparó a partir de **R-25** utilizando el procedimiento descrito anteriormente para el **R-31**.

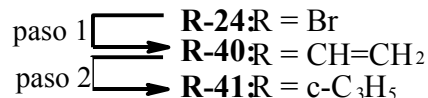
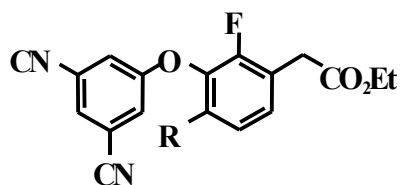
- 40 El [3-(3,5-Diciano-fenoxi)-2-fluoro-4-metil-fenil]- acetato de etilo (R-34) se preparó a partir de **R-24** utilizando el procedimiento descrito anteriormente para el **R-31**.

- 45 El [3-(3-Cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (R-32) se preparó a partir de **R-23** utilizando el procedimiento descrito para **R-31** excepto que se utilizó dietilzinc en lugar de dimetilzinc.

- El [3-(3,5-Diciano-fenoxi)-4-etil-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (R-36) se preparó a partir de **R-24** utilizando el procedimiento descrito para **R-31** excepto que se utilizó dietilzinc en lugar de dimetilzinc.

- 50 El [3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-4-etil-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (R-37) se preparó a partir de **R-25** utilizando el procedimiento descrito para **R-31** excepto que se utilizó dietilzinc en lugar de dimetilzinc.

El [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-ciclopropil-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (R-38)

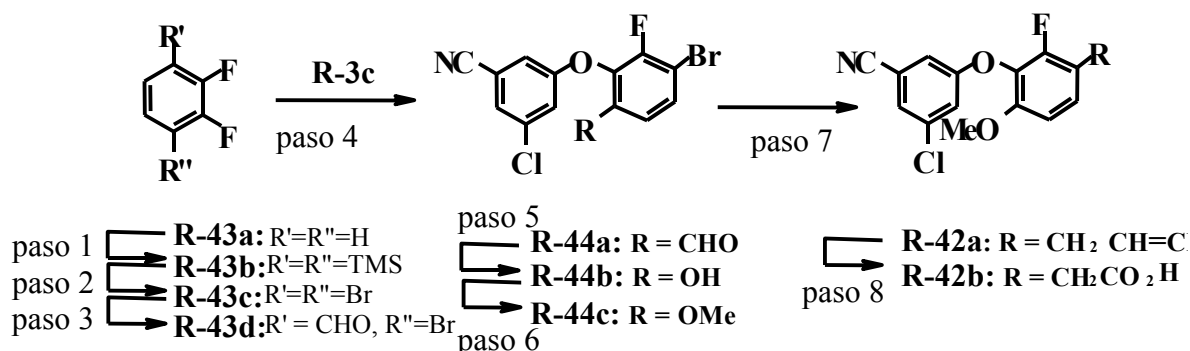


5 Paso 1 - A una solución de **R-24** (0,80 g, 1,99 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,23 g, 0,10 equiv.) y tolueno (10 mL) se añadió tributiviniltina (0,635 mL, 1,1 equiv.) a través de una jeringa y la solución se sometió a reflujo durante 5 h. La reacción se enfrió hasta TA y se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El sólido marrón grisáceo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 0 a 25%) para conseguir 0,60 g (85%) de **R-40**.

10 Paso 2 - Se combinaron dietiléter (18 mL), H₂O (10 mL) y KOH sólido (3 g) en un frasco Erlenmeyer y se enfrió hasta 0°C. Se añadió nitrosourea (1,17g, 10 equiv.) en porciones y se agitó durante 1 h. La capa de éter se decantó en un lecho de KOH y se mantuvo a 0°C. En un frasco separado, se disolvió el éster **R-40** (0,4 g, 1,14 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,01g, 0,05 equiv.) en Et₂O (10 mL) y DCM (5 mL) y se enfrió hasta 0°C. La solución etérea decantada de diazometano se añadió a esta mezcla y se agitó durante 3 h. La solución se filtró a través de CELITE[®] y SiO₂, y se concentró para conseguir 0,40 g (95%) de **R-41**.

El [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-ciclopropil-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-41a**) se preparó de forma análoga excepto que se utilizó el [4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-23a**) en lugar de **R-24**.

20 Ácido [3-(3-Cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-4-metoxi-fenil]-acético (**R-42b**)



25 Paso 1 - A una solución de di-iso-propilamina (150 mL, 1,07 mol) en THF (500 mL) enfriada hasta -78°C y se mantuvo bajo una atmósfera de N₂ se añadió n-BuLi (100 mL, 1,00 mol, 10M en hexanos) a lo largo de un periodo de 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. a -78°C. Se añadió una mezcla de **R-43a** (45 mL, 52,110 g, 0,457 mol) y clorotrimetilsilano (130,0 mL, 111,28 g, 1,024 mol) a una tasa que mantuvo la temperatura interna de la reacción por debajo de -50°C. La solución se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se detuvo a -78°C mediante la adición de H₂SO₄ 1 M, se diluyó con MTBE y la mezcla se saturó con NaCl sólido. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (300 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y los solventes se evaporaron para conseguir 118 g (100%) de **R-43b** como un sólido blanco.

35 Paso 2 - A Br₂ puro (76,9 mL, 1,50 mol) enfriado hasta 0°C en un baño de hielo se le añadió a porciones **R-43b** sólido (126,23 g, 0,500 mol) manteniendo la temperatura interna entre 20-45°C (atención: exotérmica!). La mezcla de reacción se agitó a 58°C durante 2 h. Tras transcurrir 1 h de este periodo, se añadió bromo adicional (45,48 g) y el embudo de adición se enjuagó con ciclohexano (10 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y lentamente se vertió en una solución de NaHSO₃ saturado helada. Tras la adición la mezcla resultante se saturó con NaCl sólido, se extrajo con MTBE (500 mL y 200 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para conseguir 191 g de **R-43c**. La mezcla de reacción se destiló a casi 60 mbar que dieron lugar a 161,53 g de líquido incoloro que hirvió a 110°C y contenía alrededor del 11% del derivado monobromo. El producto se redistiló a través de una columna de burbujas a alrededor de 50 mbar lo que dio lugar a 141,3 (78,5%) de **R-43c**, con un punto de ebullición de 93-94°C que era puro en >99,6.

Paso 3 - Preparación de iso-PrMgCl.LiCl - Una muestra de LiCl (4,56 g, 107,6 mmol) se secó bajo un alto vacío con una pistola de calor durante 10 min. Al sólido seco se añadió iso-PrMgCl (53,8 mL, 107,6 mmol, solución 2M en

THF) bajo una atmósfera de N₂ a 23°C y la mezcla resultante se agitó a 23°C durante 3 días.

A una solución de **R-43c** (1,29 mL, 10 mmol) en THF (5 mL) a -40°C se añadió la solución de iso-PrMgCl.LiCl (5,5 mL, 11 mmol, 2,0M en THF) a una tasa que mantenía la temperatura de reacción por debajo de -30°C. La agitación se continuó a entre -35 y -30°C durante 1 h y luego se calentó hasta -7°C durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se enfrió hasta -30°C y se añadió DMF (1,00 mL, 13 mmol) en una porción (la temperatura aumentó hasta -23°C) y la agitación continuó durante 3,5 h a entre -25 y +15°C. La mezcla de reacción se vertió en H₂SO₄ 1M y hielo y la mezcla resultante se saturó con NaCl sólido y se extrajo dos veces con MTBE. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para conseguir 2,17 g (98%) de **R-43d** como un sólido blanco.

Paso 4 - A una solución de **R-3c** (3,84 g), se añadió K₂CO₃ en polvo (4,2 g) y R-43d n-butyl nitrilo (5,57 g). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 4,5 h cuando la reacción parecía completa mediante gc/ms. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua y luego se añadió EtOAc. Se permitió que la mezcla resultante reposara hasta que las capas se separaron. La interfase y las paredes de la capa superior presentan algunos cristales que se filtraron y se lavaron con agua y hexanos. El filtrado se evaporó al vacío, el residuo se recogió en IPA y se re- evaporó. El sólido se trituró con hexano y se filtró. El líquido de partida se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con hexano/ EtOAc (80:20). El producto se trituró con IPA, se filtró y se lavó con hexanos y las fracciones del producto se combinaron para conseguir 1,45 g (83%) de **R-44a**.

Paso 5 - Se añadió TFAA (8,88, 4,231 mmol) a un recipiente de fondo redondeado de 100 mL y se agitó a 0°C. Se añadió entonces peróxido de hidrógeno (0,290, 8,46 mmol, 30%) gota a gota al recipiente de reacción y se agitó durante 2 h a 0°C para producir ácido trifluoroperacético (TFPA).

A una solución de **R-44a** (2,0, 5,64 mmol) en DCM (20 mL) agitada a 0°C se añadió KH₂PO₄ (15,35 g, 112,82 mmol). A esta suspensión se añadió gota a gota a 0°C el TFPA. La reacción se agitó durante 48 h. Tras consumirse el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se diluyó con salmuera, y se detuvo con bisulfito sódico acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrajo con DCM y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar lugar a un sólido amarillo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con hexano/ EtOAc (92:8) para conseguir 1,8 g (94%) de **R-44b**.

Paso 6 - A una solución de **R-44b** (1,8 g, 5,26 mmol) en DMF (15 mL) se añadió Cs₂CO₃ (3,43 g, 10,52 mmol) y MeI (0,74 g, 5,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 12 h. Cuando el R-44b se consumió, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y la mezcla curada se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. El EtOAc se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró al vacío para conseguir **R-44c** como un aceite amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

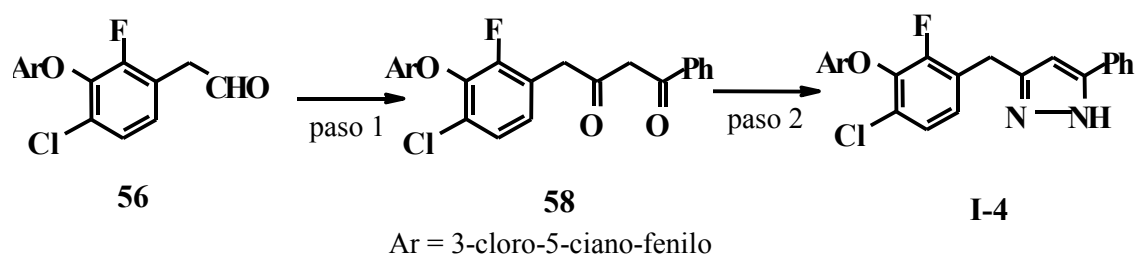
Paso 7 - Un recipiente de fondo redondeado seco de 100 mL se purgó con nitrógeno y se cargó con **R-44c** (1,6 g, 4,50 mmol) y THF anhidro (20 mL). La mezcla se enfrió hasta -20°C y se añadió una solución de iso-PrMgCl.LiCl (5,40 mL, 5,40 mol, 2M en THF, véase el paso 3) gota a gota. La reacción se agitó durante 2 h a -20°C y se añadió una solución de CuCN LiCl (0,100 mL, 0,100 mol 1 M en THF) y la agitación continuó a -20°C. A esta mezcla se añadió bromuro de alilo (1,08 g, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales. La reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para dar lugar a un aceite amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con hexano/ EtOAc (95:5) para conseguir 1 g (70%) de **R-42a**.

Paso 8 - A una solución de **R-42a** (0,100 g, 0,315 mmol), EtOAc (2 mL), MeCN (2 mL) y agua (3 mL) se añadieron NaIO₄ (0,437 g, 2,050 mmol) y RuCl₃ (0,001 g, 0,006 mmol). Cuando el R-42a se consumió, la mezcla bruta se filtró a través de un filtro de CELITE[®], se lavó con EtOAc y los lavados combinados de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para conseguir 0,090g (85%) de R-42b como un sólido amarillo que se recogió en EtOAc y se lavó con salmuera. El EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El solvente se eliminó al vacío para dar lugar a **R-42b** como un sólido amarillo (0,090 g, 85%).

El ácido [3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluoro-4-metoxi-fenil]-acético (R-45) y ácido [3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-4-metoxi-fenil]-acético (**R-46**) pueden prepararse de forma similar excepto que se utilizan **R-10** y **R-26** respectivamente en lugar de 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo.

Ejemplo 1

3-cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (**I-4**)



El 3-cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(2-oxo-etil)-fenoxi]-benzonitrilo (56) puede prepararse mediante la reducción de R-5b con diborano y el alcohol resultante puede re-oxidarse a alcohol con CrO₃-piridina.

5 Paso 1 - A una solución de 56 (0,40 g, 1,2 mmol) en DCM (2 mL) se añadió una solución preparada mediante la adición de SnCl₂ (0,035 g, 0,15 equiv.) a una solución de fenildiazoacetato (0,16 g, 0,9 equiv.) en DCM (3 mL). La suspensión se agitó a TA durante toda la noche, y se añadió más SnCl₂ (35 mg, 0,15 equiv.) a la mezcla de reacción. Tras 1 h, la solución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 5% a 20%) para conseguir 0,27 g (50%) de 58.

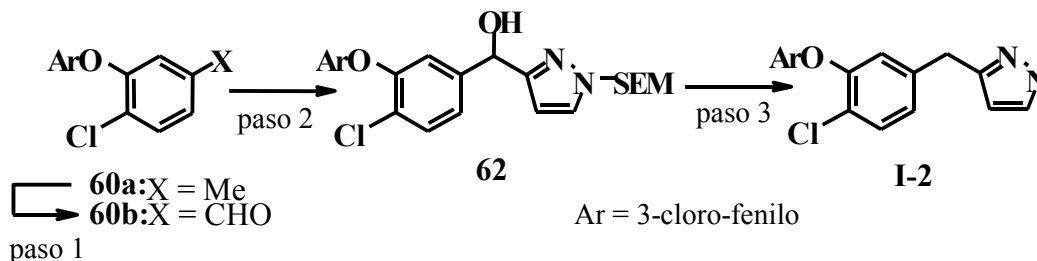
10 Paso 2 - Se añadió hidrazina monohidrato (0,15 mL, 5 equiv.) a una solución de 58 (0,27 g, 0,6 mmol) en EtOH (6 mL). La solución se calentó hasta reflujo durante 1 h, y la mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 10% a 40%) para conseguir 0,24 g (90%) de I-4.

Puede prepararse 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo (I-5) de forma análoga a partir de 3-cloro-5-[6-bromo-2-fluoro-3-(2-oxo-etil)-fenoxi]-benzonitrilo.

20

Ejemplo 2

3-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-1H-pirazol (I-2)



25

Paso 1 - Una mezcla de **60a** (1,37 g, 4,13 mmol), NBS (1,16 g, 6,5 mmol), y AIBN (39 mg) en CCl₄ (20 mL) se sometió a reflujo bajo N₂ durante 12 h. La mezcla se enfrió, se filtró y los materiales volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con hexanos para proporcionar 1,26 g (74%) del dibromuro deseado. El dibromuro se disolvió en EtOH (40 mL), y se añadió una solución de AgNO₃ (2,5 g) en H₂O (10 mL). Se formó un precipitado blanco inmediatamente, y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 45 min. La solución se enfrió hasta TA, se filtró a través de CELITE®, y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para conseguir 0,91 g (100%) de **60b**.

30

Paso 2 - Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2 mL de una solución 1,6 M en THF) a una solución de 1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-imidazol (0,40 g, 2 mmol) en THF (2 mL) a -78°C. La solución se agitó durante 5 min., y se añadió una solución de **60b** (0,43 g, 1,6 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. La solución se calentó hasta 0°C, se vertió en NH₄Cl acuoso helado y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 20% a 30%) para conseguir 0,37 g (51%) de **62**.

35

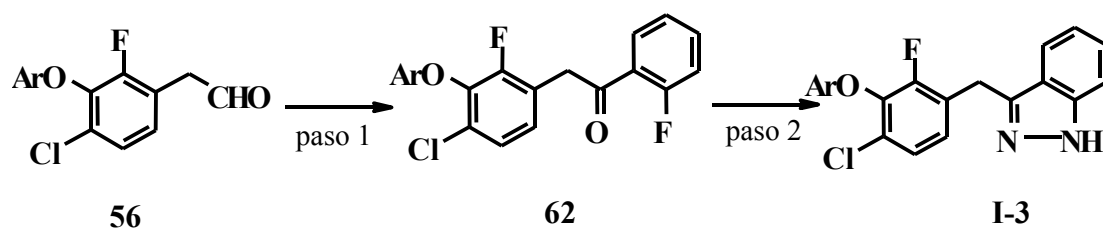
Paso 3 - Una solución de HCl *conc* (4 mL) en H₂O (4 mL) se añadió a una solución de **62** (0,37 g, 0,82 mmol) en MeOH (5 mL). La solución se calentó hasta 65°C durante 1,5 h, se enfrió y se vertió en hielo. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de SiO₂ eluyendo con MeOH/ DCM 5% para conseguir 0,21 g (77%) del pirazol desprotegido. Este producto (0,17 g, 0,5

40

mmol) se disolvió en DCM (2 mL) y se añadieron Et₃SiH (2 mL) y TFA (1 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h y luego a TA durante toda la noche. Se añadieron 2 mL adicionales de EtSiH y 1 mL de TFA, y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 5 h adicionales. La solución se enfrió hasta TA, se vertió en una mezcla de hielo y NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc/ hexanos 50% para conseguir 0,14 g (85%) de I-2.

Ejemplo 3

3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(1*H*-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzoniitrilo (I-3)



Ar = 3-cloro-5-ciano-fenilo

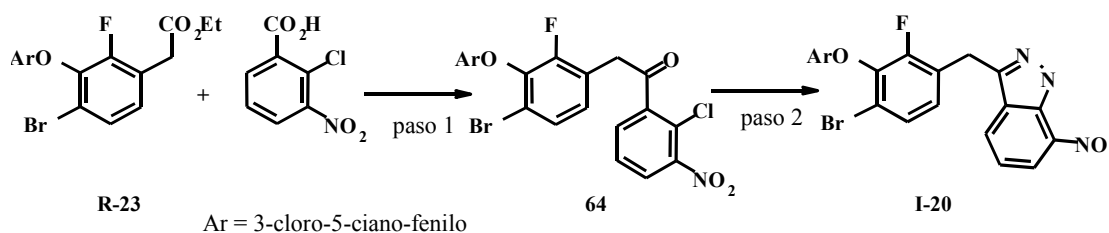
Paso 1 - Se añadió *i*-PrMgCl (1,7 mL de una solución 2 M, 1,1 equiv.) a una solución de 2-fluoro-bromobenceno (0,33 mL, 1 equiv.) en THF (2 mL) enfriada hasta 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 1,25 h, luego se enfrió hasta -78°C, y se añadió gota a gota una solución de **56** (0,99 g, 3 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0°C, y se añadió a una solución acuosa fría de NH₄Cl. La solución se extrajo con éter, y los orgánicos combinados se lavaron, se secaron, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 0% a 25%) para conseguir 0,57 g (44%) del aducto *o*-fluoro-fenilo. Una porción del aducto (0,26 g, 0,62 mmol) se disolvió en DCM (3 mL), y se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,32 g, 1,2 equiv.) en una porción. Tras 4 h, la reacción se añadió a una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₄. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 0% a 20%) para conseguir 0,23 g (87%) de **62**.

Paso 2 - Se añadió hidrazina (0,24 mL, 10 equiv.) a una solución de **62** (0,32 g, 0,77 mmol) en una mezcla de dioxano (3,6 mL) y EtOH (0,4 mL). Tras 2 h, los materiales volátiles se eliminaron y la purificación del residuo mediante HPLC dio lugar 0,04 g (13%) de **I-3**.

Se preparó 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzoniitrilo (**I-6**) de forma análoga a partir de **R-25** y ácido 2-fluorobenzoico utilizando la secuencia de condensación Claisen/ ciclado de hidrazina.

Ejemplo 4

3-[6-bromo-2-fluoro-3-(7-nitro-1*H*-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzoniitrilo (**I-20**), 3-[3-(7-amino-1*H*-indazol-3-ilmetil)-6-bromo-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzoniitrilo (**I-35**), *N*-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1*H*-indazol-7-il}-acetamida (**I-36**), *N*-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1*H*-indazol-7-il}-metanosulfonamida (**I-38**)



Paso 1 - Se añadió CDI (0,16 g, 1 equiv.) a una solución de ácido 2-cloro-3-nitro-benzoico (Nº de Reg. CAS 3970-35-2, 0,19 g, 0,92 mmol) en DMF (3 mL). La solución se calentó hasta 50°C durante 45 min., se enfrió hasta -10°C, y se añadió una solución de **R-23a** (0,40 g, 1 equiv.) en DMF (2 mL) seguido de NaH (0,13 g, suspensión al 55% en aceite mineral, 3,2 equiv.) y la reacción se atemperó hasta TA. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en una mezcla de DMSO (5 mL) y salmuera (0,3 mL), y se calentó a 150°C durante 20 min. La solución se vertió en una solución saturada de LiCl y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano

(EtOAc de 5% a 50%) para conseguir 0,42 g (92%) de **64**.

Paso 2 - Se añadió hidrazina (0,040 mL, 3 equiv.) a una solución de **64** (0,22 g, 0,42 mmol) en dioxano (3 mL).

- 5 Tras 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La evaporación de la capa orgánica dio lugar a un aceite que se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 50% a 100%) para conseguir 0,120 g (58%) de **I-20**.

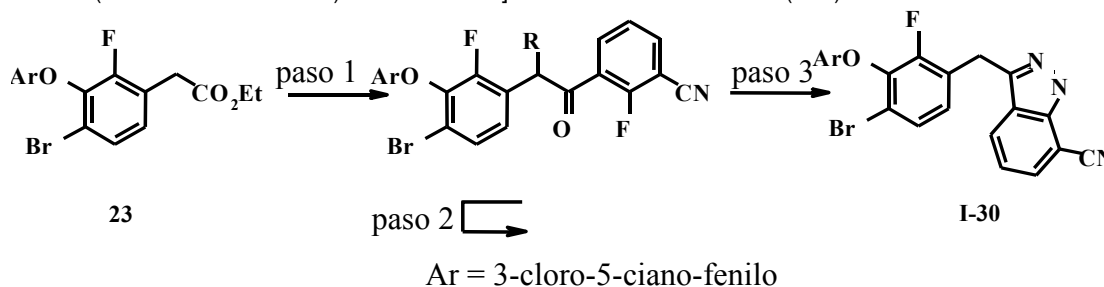
- 10 A una solución de **I-20** (0,70 g, 1,39 mmol) en EtOH (400 µL) y H₂O (100 µL) se añadieron NH₄Cl (0,031, 4,2 equiv.) y Fe en polvo (0,032 g, 4,2 equiv.). Tras calentar durante 30 min. a 90°C la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de CELITE[®], y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 33% a 70%) para conseguir 0,068 g (91%) de **I-35**.

- 15 A una solución de **I-35** (0,017 g, 0,036 mmol) en HOAc (180 µL) se añadió lentamente Ac₂O (0,0042 g, 1,15 equiv.) en HOAc (180 µL). La solución resultante se calentó hasta 80°C durante 30 min., luego se enfrió hasta TA y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina realizada con (5% MeOH/ DCM) para conseguir 0,015 g (81%) de **I-36**. Se preparó *N*-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluorobencil]-1*H*-indazol-7-il}-metanosulfonamida (**I-38**) de forma similar utilizando cloruro de metanosulfonilo/ TEA en lugar de Ac₂O/HOAc.

20

Ejemplo 5

3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1*H*-indazol-7-carbonitrilo (**I-30**)



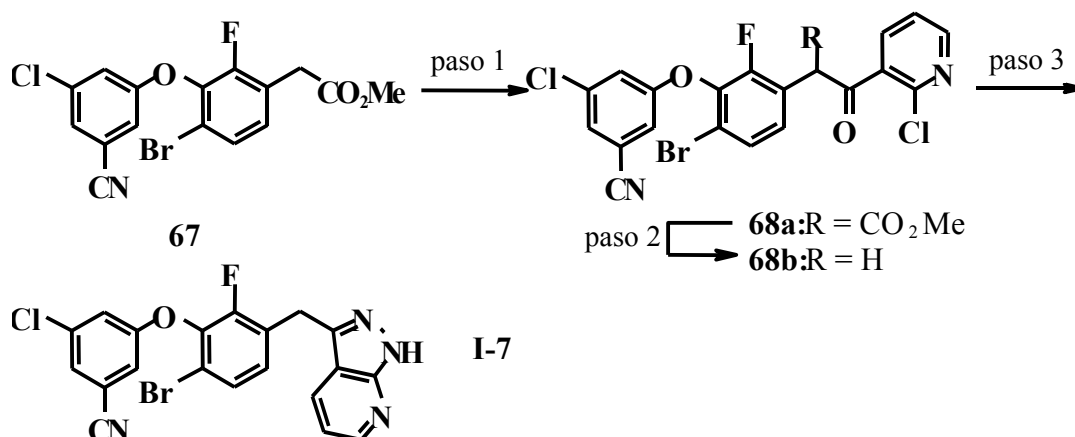
- 25 **Paso 1** - Una mezcla de CDI (0,556 g, 1,1 eq.), ácido 3-ciano-2-fluoro fenilacético (0,567 g, 1,1 eq.), **23** (1,24 g, 3,12 mmol), NaH (0,240 g, 3,20 equiv.) en DMF (31mL) se hicieron reaccionar como se ha descrito en el ejemplo 1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc/ hexano al 25% para conseguir 0,700 g (41%) de **66a**.

- 30 **Paso 2** - Una mezcla de **66a** (0,70 g, 1,28 mmol), DMSO (7,8 mL) y H₂O (0,4 mL) se procesó como se ha descrito en el paso 2 del ejemplo 1 para conseguir 0,626 g (100%) de **66b**.

- 35 **Paso 3** - Una mezcla de **66b** (0,20 g, 0,41 mmol), hidrazina (0,039 mL, 3 equiv.), EtOH (0,052 mL) y dioxano (3,5 mL) se hizo reaccionar como se ha descrito en el paso 3 del ejemplo 1 para conseguir 0,119g (60 %) de **I-30**.

Ejemplo 6

3-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-7**)



Paso 1 - A una solución de ácido 2-cloronicotínico (1,96 g, 12,5 mmol) en DMF (63mL) se añadió CDI (2,02 g, 12,5 mmol) y la solución se calentó hasta 50°C. Tras 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C, y a ésta se añadió secuencialmente una solución de **67** (4,51 g, 11,3 mmol) en DMF (46 mL) y NaH sólido (1,45 g, 36,2 mmol). (El éster de metilo **67** se preparó mediante el procedimiento descrito para el **R-23a** excepto que se utilizó malonato de metil *t*-butilo en lugar de malonato de etil *t*-butilo). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 15 min., luego se calentó hasta TA y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc de 25 a 30%) para conseguir 3,25 g (53%) de **68a**.

Paso 2 - Una solución de **68a** (3,25 g, 6,04 mmol) en DMSO (35 mL) y H₂O (1,7 mL) se agitó en un baño de aceite precalentado a 150°C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para conseguir 2,45 g (85%) de **68b** como un aceite amarillo.

Paso 3 - A una solución de **68b** (2,3g, 4,8 mmol) en dioxano (41 mL) y EtOH (6 mL) se añadió hidrazina (1,50 mL, 10 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C. Tras 2 h., la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y el solvente se eliminó. El residuo se repartió entre MeOH al 10%/ DCM y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa acuosa se re- extrajo con MeOH al 10%/ DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para conseguir un sólido amarillo que se trituró con EtOAc al 30%/ hexanos para conseguir 1,91 g (87%) de **I-7** como un sólido blanco.

Se preparó 3-cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (**I-46**) de forma similar a partir del [4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-5b**).

Se preparó 5-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo (**I-16**) de forma similar a partir del [4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-39**).

Se preparó 3-cloro-5-[2-fluoro-6-metil-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (**I-24**) de forma similar a partir del [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-4-metil-fenil]- acetato de etilo (**R-31**).

Se preparó 5-[6-ciclopropil-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo (**I-21**) de forma similar a partir del [4-ciclopropil-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-41**).

Se preparó -cloro-5-[6-etil-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (**I-25**) de forma similar a partir del [3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-32**).

Se preparó 3-cloro-5-[6-ciclopropil-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (**I-33**) de forma similar a partir del 3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-ciclopropil-2-fluoro-fenil]- acetato de etilo (**R-41**).

Se preparó 3-[6-cloro-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo (**I-28**) de forma similar a partir del [4-cloro-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-16**).

Se preparó 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo (**I-29**) de

forma similar a partir del [4-bromo-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-25**).

Se preparó 3-difluorometil-5-[2-fluoro-6-metil-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzocitrilo (**I-40**) de forma similar a partir del [3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-4-metil-fenil]-acetato de etilo (**R-33**).

5 Se preparó 5-[6-etil-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofalconitrilo (**I-45**) de forma similar a partir del [3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-36**).

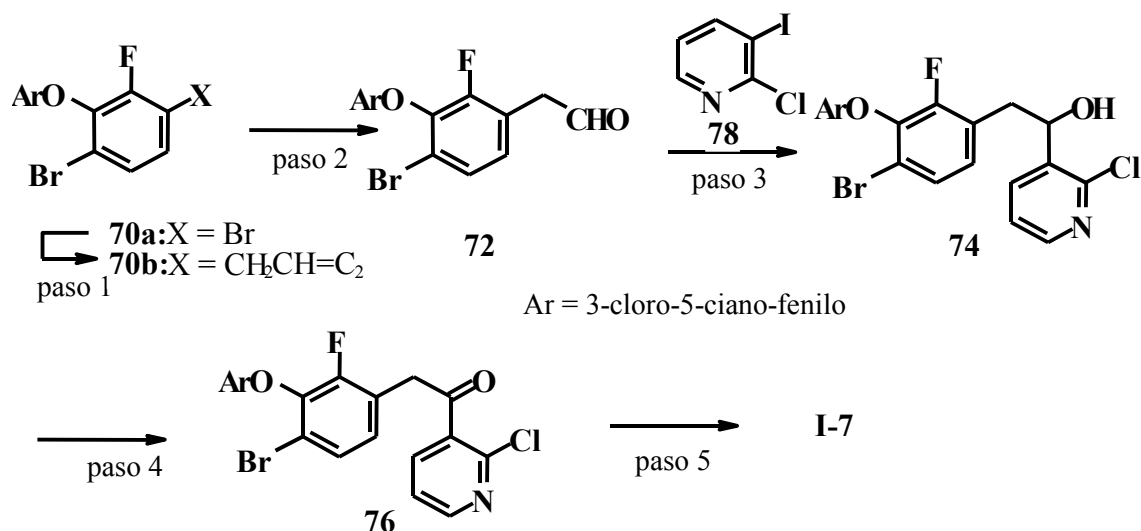
10 Se preparó 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(6-metoxi-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzocitrilo (**I-22**) de forma similar excepto que en el paso 1, se reemplazó el ácido 2-cloronicotínico por ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico.

Se preparó 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzocitrilo (**I-23**) de forma similar excepto que en el paso 1, se reemplazó el ácido 2-cloronicotínico por ácido 2-cloro-5-fluoro-nicotínico.

15 Se preparó 3-difluorometil-5-[2-fluoro-6-metoxi-3-(1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzocitrilo (**I-27**) de forma similar a partir del [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-4-metoxi-fenil]-acetato de metilo (**R-42b**).

Ejemplo 7

20 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzocitrilo (**I-7**) mediante la ruta Grignard.



25 **Paso 1** - A una solución de **70a** (8,0 g, 19,7 mmol) en tolueno a -78°C se añadió lentamente *i*-PrMgCl (1,23 mL de una solución 2 M en THF). La mezcla se dejó reposar durante 4,5 h, y se añadió una solución de CuCN,2LiCl (4 mL de una solución 1 M en THF) y la mezcla de reacción se calentó hasta -30°C durante 15 min. La solución se enfrió hasta -50°C y se añadió rápidamente bromuro de alilo (3,41 mL, 2 equiv.). La mezcla se atemperó hasta TA, se vertió en una solución de NH_4Cl y se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 5%/hexano para conseguir 5,5 g (76%) de **70b**.

30 **Paso 2** - Se burbujeó ozono lentamente a través de una solución de **70b** (5,8 g, 15,8 mmol), DCM (105 mL) y MeOH (55 mL) enfriada hasta -78°C . Tras 40 min., la solución pasó a ser azul, se detuvo el burbujeo de ozono y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 min. Se añadió Me_2S (11,6 mL, 10 equiv.) mediante una jeringa, y la solución se calentó hasta 0°C y se dejó reposar durante 2 h. La solución se evaporó y se cargó directamente en el SiO_2 que se aplicó en una columna de SiO_2 y se eluyó con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc del 10% al 35%) para conseguir 4,2 g (72%) de **72**.

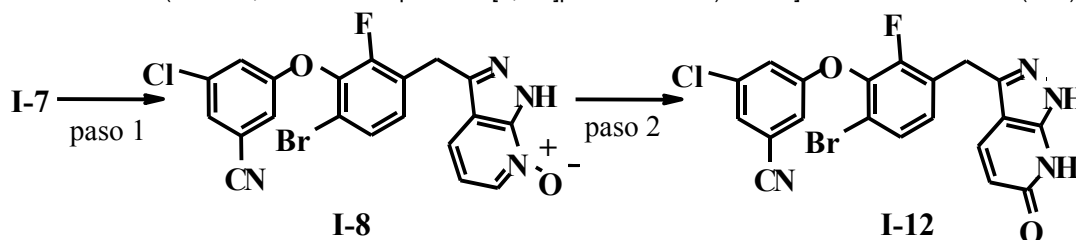
40 **Paso 3** - Una solución en THF de *i*-PrMgCl (1 equiv. de una solución 2M) se añadió gota a gota a una solución de **78** (0,23 g, 0,96 mmol) en THF (3 mL) enfriada hasta -40°C y se mantenido bajo N_2 . La solución se agitó durante 30 min., y se añadió una solución de **72** (0,35 g, 1 equiv.) en THF (3 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C , se dejó reposar durante 1 h, y se añadió gota a gota a una solución acuosa tamponada a pH 7. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO_2 eluyendo con un gradiente de

EtOAc/ hexano (EtOAc del 0% al 35%) para conseguir 0,21 g (45%) de **74**.

Paso 4 - A una solución de **74** (0,77 g, 0,1,9 mmol) en DCM (9 mL) enfriada hasta 0°C se añadió el peryodinano de Dess-Martin (0,81 g, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó durante 4 h, se detuvo con NaHCO₃ (1 g) y la fase orgánica se separó y se evaporó. El sólido restante se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc del 0% al 35%) para conseguir 0,48 g (62%) de **I-7**, idéntico al obtenido mediante la ruta que se muestra en el ejemplo 6.

Ejemplo 8

3-[6-bromo-2-fluoro-3-(6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-12**)



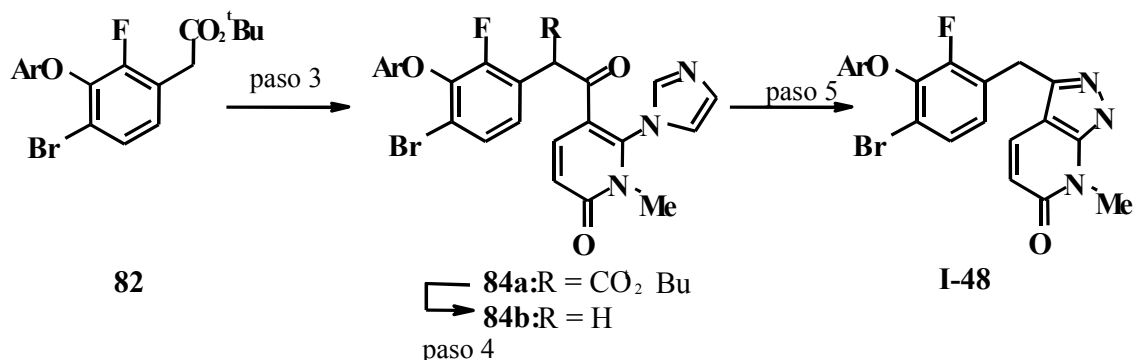
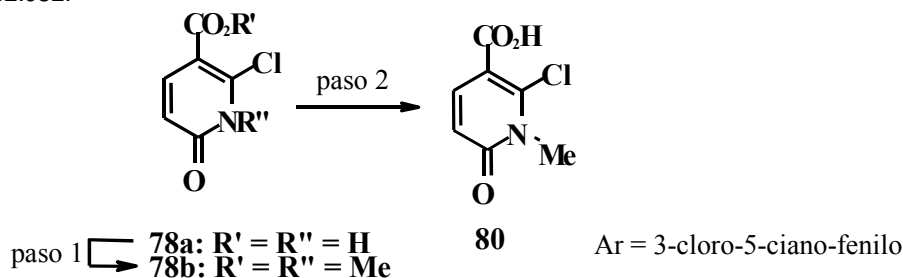
Paso 1 - La pirazolopiridina **I-7** (0,10 g, 0,22 mmol) se resuspendió en DCM (4 mL). Se añadió MCPBA (0,055 g, 1,1 equiv.) y la suspensión se agitó durante toda la noche. Se añadió MCPBA adicional (30 mg) en DCM (4 mL) a la mezcla de reacción. Tras 2 h, el solvente se eliminó, y el sólido restante se trituró con Et₂O, se recogió mediante filtración, y se lavó con 10 mL de Et₂O para conseguir 0,90 g de **I-8**.

Paso 2 - A una solución de **I-8** (0,100 g, 0,212 mmol) en DCM (1 mL) enfriada hasta 0°C se añadió TFAA (0,562 mL). Tras 1 h, el solvente se eliminó para conseguir un sólido marrón espumoso que se purificó mediante cromatografía de fase reversa para conseguir 0,010 g (10%) de **I-12** como un sólido blanco.

Se prepararon 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-7-oxi-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-26**) y 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzo-nitrilo (**I-34**) de forma análoga a partir de **I-23**.

Ejemplo 9

3-[6-bromo-2-fluoro-3-(7-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-48**)
Se preparó ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico como se describe en A.G. Beaman y O. N. Miller en la Patente US N° 3.682.932.



30

Paso 1 - Se añadió trimetilsilil diazometano (27,6 mL, 2M hexanos, 6 equiv.) cuidadosamente a lo largo de 10 min. a una solución enfriada con hielo de **78a** (1,60 g, 9,20 mmol) en DCM (45 mL) y MeOH (45 mL). La mezcla de reacción se detuvo con HOAc, y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ DCM (EtOAc del 5 al 10%) para conseguir 1,25 g (68%) de **78b**.

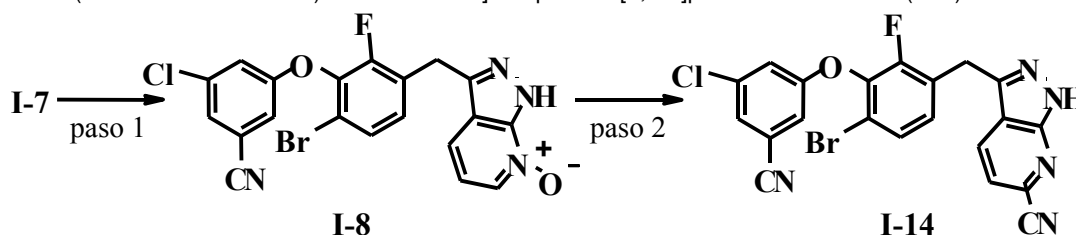
Paso 2 - Se añadió lentamente una solución de LiOH.H₂O (54 mg, 1,2 equiv.) en H₂O (3,3 mL) a una solución de **78b** (0,200 g, 1,1 mmol) en THF (10 mL) a TA. Tras agitar 15 h la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 con HCl 2 M, diluido con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 0,180 g de **80** ligeramente impuro.

Pasos 3 y 4 - A una solución de **80** (0,120 g, 0,691 mmol) en DMF (1,2 mL) se añadió CDI (0,123 g, 1,1 equiv.) en una porción. Tras calentar durante 30 min. a 50°C la solución se enfrió hasta 0°C y se introdujo una solución de **82** (0,335 g, 1,1 equiv.) en DMF (2,3 mL). Se añadió NaH (0,094 g, al 60% en aceite, 3,4 equiv.) lentamente en una porción y se permitió que la mezcla de reacción se atemperara a TA durante 2 h. La mezcla se re-enfrió hasta 0°C, se detuvo con NH₄Cl saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se re-disolvió en DCM (6,9 mL) y TFA (3,5 mL), se agitó durante 15 h y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/ DCM (MeOH del 1% al 5%) para conseguir 0,225 g (60%) de **84b**.

Paso 5 - Se añadió lentamente hidrazina (40 µL, 3 equiv.) a una solución de **84b** (0,225 g, 0,420 mmol) en 1,4-dioxano (4,2 mL) a TA. Tras 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/ DCM (MeOH del 1 al 5%) para conseguir 0,087 g (43%) de **I-48**.

Ejemplo 10

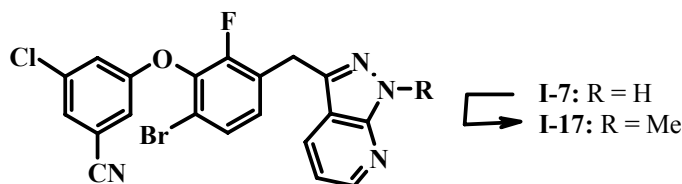
3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carbonitrilo (**I-14**)



Paso 1 - Se convirtió **I-7** a **I-8** con un rendimiento del 85% como se ha descrito en el paso 1 del ejemplo 8 (85%).

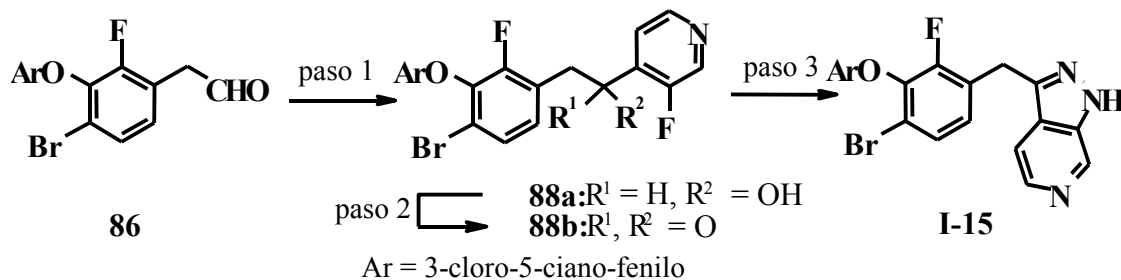
Paso 2 - A una solución de **I-8** (0,120 g, 0,253 mmol) en DMF (6 mL) se añadió secuencialmente NaCN (0,050 g, 1,01 mmol), TEA (0,17 mL, 5 equiv.) y TMSCl (0,128 mL, 4 equiv.). La mezcla de reacción marrón resultante se calentó hasta 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y EtOAc, y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/ DCM (ambos con NH₄OH concentrado al 1%) para conseguir 0,018 g (15%) de **I-14**.

Ejemplo 11



3-[6-bromo-2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-17**)

A una solución de **I-7** (0,100 g, 0,218 mmol) en DMF (2 mL) enfriada hasta 0°C se añadió secuencialmente NaH (0,010 g, 1,2 equiv.) y MeI (0,016 mL, 1,2 equiv., gota a gota). Tras 1 h, la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, la capa acuosa se re-extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc/ hexanos (EtOAc al 20%) para conseguir 0,055 g (53%) de **I-17**.

Ejemplo 123-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-15**)

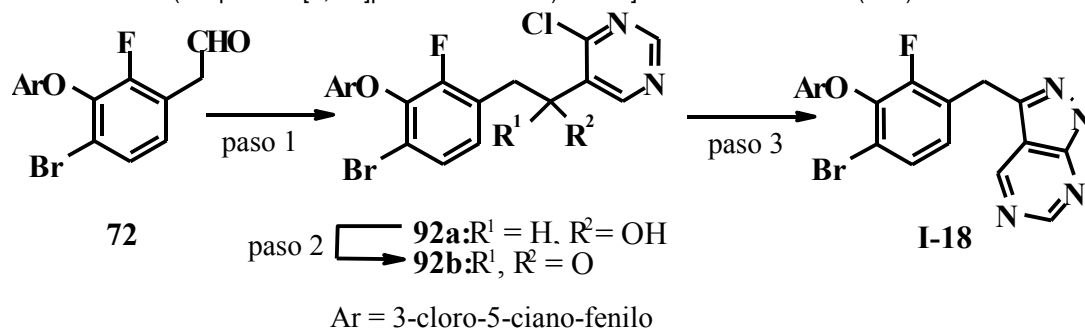
5 Paso 1 y 2 - Se realizaron como se ha descrito en los pasos 3 y 4 del ejemplo 7 excepto que en el paso 3, se utilizó 3-fluoro-4-yodopiridina en lugar de 2-cloro-3-yodo-piridina.

10 Paso 3 - Se añadió hidrazina (0,288 mL, 5 equiv.) a una solución de **88b** (0,85 g, 1,8 mmol) en dioxano (9 mL) y EtOH (0,5 mL). La solución se calentó hasta 80°C durante 3 h. La solución se repartió entre EtOAc y agua. La separación de la capa orgánica y la evaporación del residuo dio lugar a un aceite que se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/ DCM (MeOH del 0% al 5%) para conseguir 0,24 g (29%) de **I-15**.

15 Se preparó 5-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo (**I-19**) de forma similar a partir del [4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-39**).

Se preparó 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo (**I-31**) de forma similar a partir del [4-bromo-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-25**).

20 Se preparó 3-[6-cloro-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo (**I-32**) de forma similar a partir del [4-cloro-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-16**).

Ejemplo 133-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-18**)

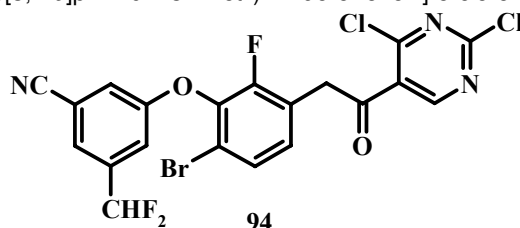
25 Paso 1 - 5-bromo-4-cloro-pirimidina (0,890 g, 1,0 equiv.) se disolvió en tolueno (40 mL) y se enfrió a -40°C. Se añadió por goteo cloruro de isopropilmagnesio (2,5 mL, 1,1 equiv.) y se agitó la solución a -20°C durante 1 h. Se añadió una solución de **72** (1,7 g, 4,6 mmol) y tolueno (8 mL) a la mezcla de reacción. La solución se agitó a 0°C durante 3 h, se vertió en NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (0-40%) para proporcionar 0,35 g (16%) de **92a** como un sólido blanco.

35 Paso 2 - A una solución de **92a** (0,35 g, 0,73 mmol) y DCM (5 mL) y enfriado a 0°C se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,374 g, 1,2 equiv.). La solución marrón resultante se agitó a 0°C durante 4 h y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc del 0 al 30%) para proporcionar 0,220 g (63%) de **92b** como un aceite amarillo.

40 Paso 3 - A una solución de **92b** (0,22 g, 0,456 mmol), dioxano (5 mL) y EtOH (0,7 mL) se le añadió hidrazina (0,075 mL, 5 equiv.) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 3 h, se vertió en NH₄Cl y se extrajo con MeOH/DCM al 10%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar un sólido blanquecino que se trituró con EtOAc/hexanos al 70% para proporcionar 0,035 g (15%) de **I-18** como un polvo

blanco.

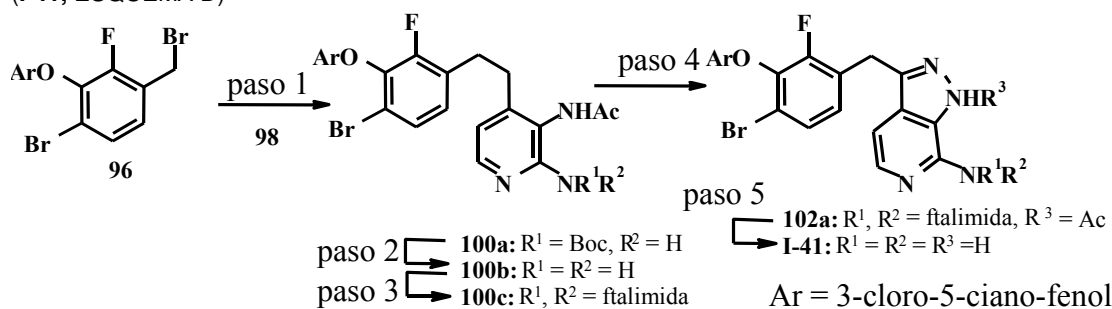
3-[6-Bromo-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-13**) se preparó



5 de forma similar excepto que en el paso 1, se utilizó 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina en lugar de 5-bromo-4-cloro-pirimidina. La ciclación final con hidrazina se llevó a cabo como sigue:

10 **Paso 3** - Se añadió DIPEA (15 μ L) a una solución de **94** (0,25 g, 0,5 mmol) en dioxano (3 mL). Se añadió lentamente hidrazina (15 μ L, 1 equiv.) a la solución, seguida por DIPEA adicional (200 μ L). Tras 2 h, la solución se vertió en agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (20% al 70%) para proporcionar 0,18 g (76%) de **I-13**.

15 **Ejemplo 14**
3-[3-(7-Amino-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-6-bromo-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-41**, ESQUEMA D)



20 Se preparó (3-acetilamino-4-metil-piridin-2-il)-carbamato de terc-butilo (**98**) en tres pasos a partir de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina mediante el procedimiento de Townsend (*Heterocycles* **2002** 57:2335-2343).

Se preparó 3-(6-bromo-3-bromometil-2-fluoro-fenoxi)-5-cloro-benzonitrilo (**96**) en cuatro pasos como se describe a continuación:

25 Se añadió hidruro sódico (42 mg, suspensión al 60% p, 1,05 equiv.) a una solución de **R-3c** (153 mg, 1 mmol) en dimetilacetamida (1 mL). La solución se dejó en reposo a 50°C durante 30 min, y se añadió **R-43c** (2,7 g, 10 equiv.). La solución se calentó a 125°C durante 2 h, y después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2SO_4 al 10%. La concentración de la fase orgánica y la purificación mediante cromatografía en SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano al 10% proporcionó 0,331 g (82%) de 3-cloro-5-(3,6-dibromo-2-fluoro-fenoxi)-benzonitrilo (**103**).

35 Una solución de *i*-PrMgCl (17,3 mL de una solución 2 M en THF, 1,75 equiv.) se añadió lentamente a una solución de **103** (8,0 g, 19,7 mmol) en tolueno (160 mL) a -78°C. La solución se dejó reposar durante 1,5 h, después se transfirió mediante una cánula a un frasco que contenía DMF (2,3 mL, 1,5 equiv.) en tolueno (30 mL). La solución se detuvo con NH_4Cl acuoso y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos al 20% para proporcionar 6,5 g (98%) de 3-(6-bromo-2-fluoro-3-formil-fenoxi)-5-cloro-benzonitrilo (**105**) como un sólido amarillo.

40 Se añadió NaBH_4 (0,64 g, 1,5 equiv.) en porciones a una solución agitada de **105** (4,0 g, 11,3 mmol) en una mezcla de THF (20 mL) y MeOH (10 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, y se paró mediante la adición de NH_4Cl saturado acuoso. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc, y la solución orgánica se lavó con agua y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc del 20% al 50%) para proporcionar 1,9 g (47%) de 3-(6-bromo-2-fluoro-3-hidroximetil-fenoxi)-5-cloro-

benzonitrilo (**107**) como un aceite amarillo.

Una solución de PBr₃ (0,74 mL de una solución 1 M en DCM, 1,1 equiv.) se añadió a una solución de **107** (0,24 g, 0,67 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y se secó (MgSO₄). La evaporación de los materiales volátiles proporcionó 0,17 g (60%) de **96**.

Pasos 1 y 2 - Se añadió lentamente BuLi (6,35 mL, 2,5M hexanos, 4 equiv.) a una solución de **98** (1,05 g, 3,97 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a -78°C. Tras 15 min. la solución se calentó a 0°C durante 15 min., después se reenfrió a -78°C. El bromuro **96** (2,5 g, 1,5 equiv.) en THF (15 mL) se añadió lentamente a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se reenfrió entonces a 0°C, se paró con NH₄Cl saturado, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc del 20% al 75%) que proporcionó 0,700 g de **100a** parcialmente purificado. El residuo obtenido se redisolvió en DCM (21,5 mL) y se trató con TFA (830 µL) durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/ DCM (MeOH del 3% al 9%) para proporcionar 0,220 g de **100b** parcialmente purificado.

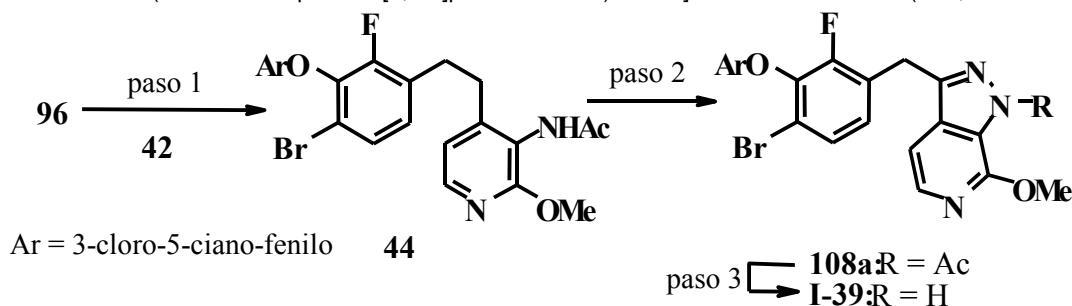
Paso 3 - A una solución de **100b** (0,200 g, ca 0,397 mmol) del paso 3 y DCM (4 mL) anfrida a 0°C se añadió TEA (330 µL, 6 equiv.) seguido de dicloruro de ftaloilo (100 µL, 1,7 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a TA. Tras 1 h, se añadió NH₄Cl saturado, la mezcla se diluyó con H₂O y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano para proporcionar 0,110 g (44%, 4% durante 3 pasos) de **100c**.

Paso 4 - Se añadieron acetato potásico (26 mg, 1,5 equiv.) y Ac₂O (50 µL, 3 equiv.) a una solución de **100c** (0,110 g, 0,174 mmol) en benceno (2,3 mL). La solución se calentó a 80°C y se añadió lentamente *iso*-amilnitrito (32 µL, 1,4 equiv.). La temperatura aumentó a 95°C y tras 4 h se añadió otra porción de KOAc, Ac₂O e *iso*-amilnitrito. Tras 14 h la solución se enfrió a TA, se filtró a través de CELITE® y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc del 33% al 66%) para proporcionar 0,100 g (89%) de **102a** como una mezcla 2:1 de regioisómeros de acetamida.

Paso 5 - Se añadió lentamente hidrazina (7,9 µL, 2,2 equiv.) a una solución de **102a** (0,074 g, 0,114 mmol) en EtOH (2,3 mL). Tras 1 h la mezcla de reacción se diluyó con EtOH (500 µL). Tras 2 h la solución se diluyó con EtOAc, se filtró a través de CELITE® y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar 0,019 g (19%) de **I-41**.

Ejemplo 15

3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-39**, ESQUEMA D)



Se preparó 3-acetamido-2-metoxi-4-metil-piridina (**42**) en 3 pasos a partir de 2-cloro-4-metil-3-nitropiridina mediante el procedimiento de Townsend *et al.* (*SynLett.* **2002**, 9:1479-1482).

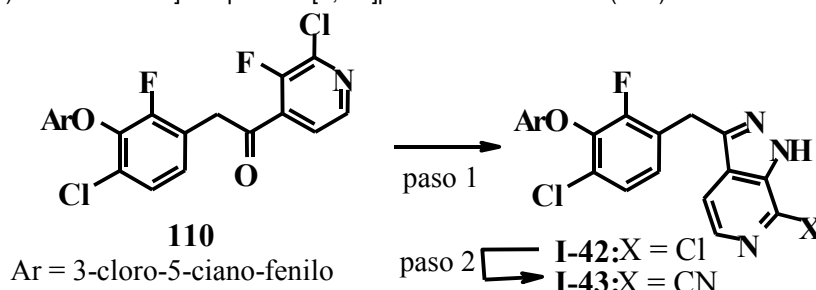
Paso 1 - Se añadió lentamente *n*-Butil litio (3,1 mL, 2,5M hexanos, 2,1 equiv.) a una solución de **42** (0,665 g, 3,69 mmol) en THF (37 mL) a -78°C. Tras 15 min. la solución se calentó a -50°C durante 2 h. Se añadió lentamente una solución de **96** (2,32 g, 1,5 equiv.) en THF (17 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se paró con NH₄Cl saturado, se diluyó con agua, y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/ DCM (1% al 5% de MeOH) para proporcionar 0,077 g (4%) de **44**.

Paso 2 - Se añadieron acetato potásico (10,2 mg, 1,2 equiv.) y Ac₂O (27,4 mg, 3,1 equiv.) a una solución de **44** (4,5 mg, 0,087 mmol) en benceno (1,7 mL). La solución se calentó a 80°C y después se añadió lentamente *iso*-amilnitrito (32 µL, 1,6 equiv.). La mezcla de reacción se calentó entonces a 95°C durante 6 h, se enfrió a TA, se filtró a través de CELITE® y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa en SiO₂ y se realizó con (EtOAc al 50%/hexanos) para proporcionar 0,021 g (50%) **108a** como una mezcla 2:1 de regioisómeros de acetamida.

Paso 3 - Se añadió lentamente una solución de LiOH·H₂O (1,3 mg, 1,1 equiv.) en H₂O (300 µL) a una solución de **108** (0,015 g, 0,028 mmol) en THF (300 µL) a 0°C. Tras 30 min. se añadió NH₄Cl saturado, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa de SiO₂ y se desarrolló con EtOAc al 33%/hexanos para proporcionar 0,002 g (13%) de **I-39**.

15 Ejemplo 16

3-Cloro-5-[6-cloro-3-(7-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-benzonitrilo (**I-42**) y 3-[4-Cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina-7-carbonitrilo (**I-43**)



La cetona **110** se preparó a partir de ácido 2-cloro-3-fluoro-isonicotínico y **R-5b** mediante el procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 4.

Paso 1 - La cetona **110** (0,50 g, 1,10 mmol) se disolvió en dioxano (10 mL) y EtOH (1,4 mL) y se añadió hidrazina (0,042 g, 1,1 equiv.) mediante una jeringa. La reacción se agitó a 70°C durante 4 h. La solución se enfrió a TA y se vertió en NaHCO₃ acuoso, y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 0,340 g (70%) de **I-42**.

Paso 2 - Un frasco que contenía **I-42** (0,033 g, 0,074 mmol), Zn(CN)₂ (0,0052 g, 0,6 equiv.), Zn metal (0,0029 g, 0,6 equiv.), Pd(dba)₃ (0,007 g, 0,1 equiv.), dppf (0,0082 g, 0,2 equiv.) y DMA se calentó a 105°C durante 3 h. La mezcla se filtró y evaporó, y el material bruto se purificó mediante TLC preparativa en SiO₂ (MeOH 0-15%/DCM) para proporcionar 0,005 g (15%) de **I-43**.

Se preparó 5-[6-cloro-3-(7-ciano-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-isofaltonitrilo (**I-44**) de forma análoga partiendo de [4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de etilo (**R-11c**).

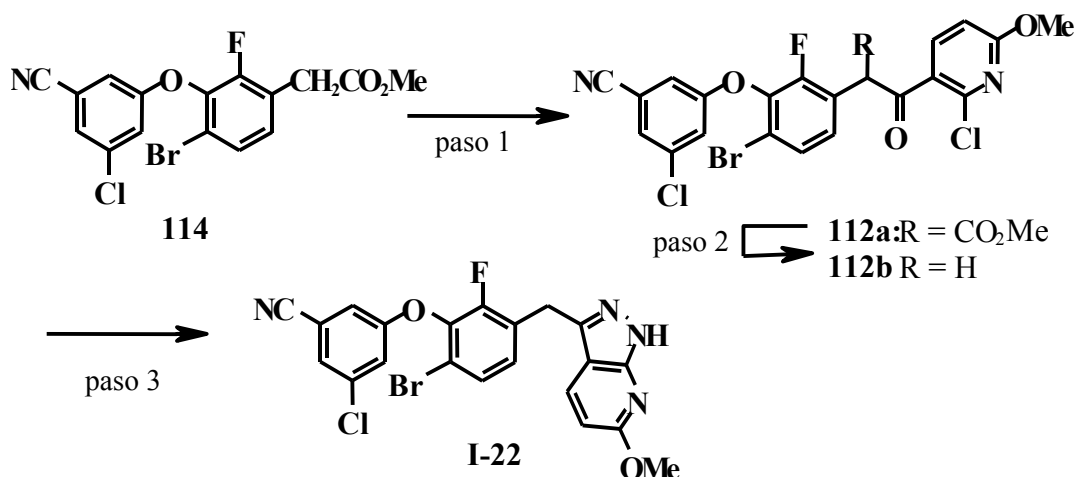
35 Ejemplo 17

3-[6-Bromo-3-(6-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-9**)

A una solución de 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(2-oxo-etil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**72**, 0,35 g, 0,96 mmol) en THF se añadió una solución del reactivo de Grignard formado a partir de *i*-PrMgCl (0,52 mL de una solución 2 M, 1,1 equiv.) y 3-yodo-2,6-dicloropiridina (0,28 g, 1,05 equiv.) como se ha descrito en el ejemplo 2. La reacción proporcionó 0,28 (57%) de producto tras la purificación cromatográfica. La oxidación del alcohol resultante con peryodinato de Dess-Martin (47%) se llevó a cabo como se describe en el paso 4 del ejemplo 7 y la ciclación con hidrazina (39%) como se describe en el paso 3 del ejemplo 6 proporcionando **I-9**.

45 Ejemplo 18

3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-22**)



Paso 1 - El ácido 2-cloro-6-metoxi nicotínico (0,23g, 1,1 eq.) se combinó con CDI (0,20g, 1,1 eq.) en DMF (5 mL) y se calentó a 50°C durante 1 h. La reacción se enfrió a -10°C y se añadió una solución de **114** (0,45g, 1,13 mmol) y DMF (5mL) seguido de NaH (0,14g, 3,2 eq.). Tras la adición, la reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado acuoso, se extrajo con EtOAc/ hexanos (1:1, 50 mL), se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (0-15% de EtOAc) para proporcionar 0,35 g (54%) de **112a** como un sólido blanco.

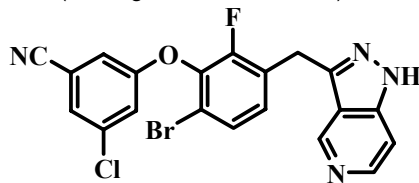
Paso 2 - Una solución de **112a**, DMSO (3 mL) y H₂O (0,15mL) se calentó a 150°C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA, se vertió en una solución de LiCl saturada y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (0-12% de EtOAc) para proporcionar 0,200 g (35% del total para los pasos 1 y 2) de **112b** como un sólido blanco.

Paso 3 - A una solución de **112b** (0,2 g, 0,392 mmol) en dioxano (5 mL) y EtOH (0,7 mL) se añadió hidrazina (0,086 mL, 7,0 eq.) mediante una jeringa. La reacción se agitó a 80°C durante 2,5 h. La solución se enfrió a TA y se vertió en NH₄Cl acuoso y se extrajo con MeOH al 10%/ DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar 0,087 g (46%) de **I-22**.

Ejemplo 19

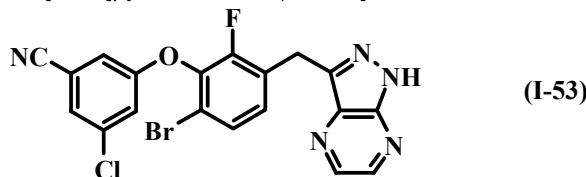
3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-7-oxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-34**)

El compuesto del título se preparó en los pasos 1-3 del ejemplo 6 excepto que en el paso 1 se sustituyó el ácido 2-cloro-nicotínico con ácido 4-cloro-nicotínico (N^o Reg. CAS 10177-29-4).



Ejemplo 20

3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-ilmetil)-fenoxi]- 5-cloro-benzonitrilo (**I-53**)

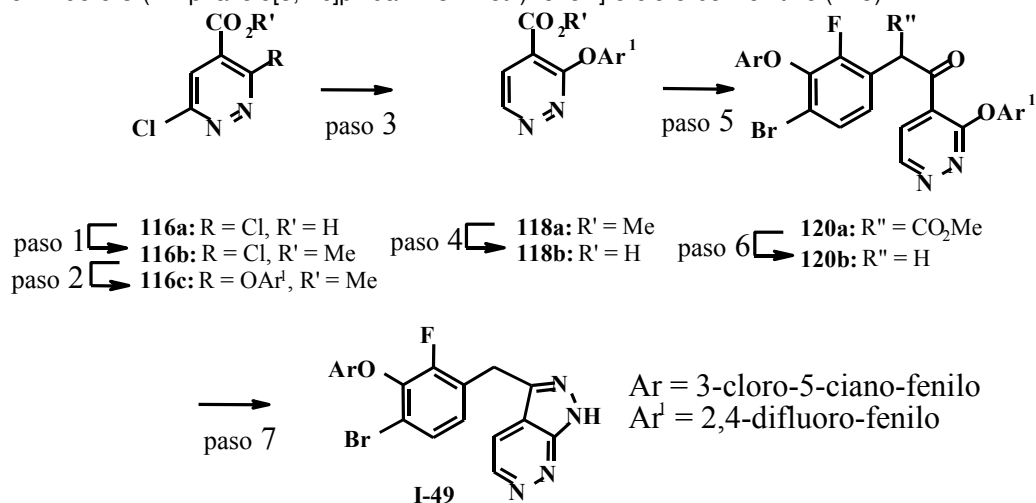


Puede prepararse 3-[6-bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzo-nitrilo (**I-53**) utilizando los procedimientos de los pasos 1-3 del ejemplo 6 excepto que en el paso 1, el ácido 2-cloronicotínico se

sustituye por ácido 3-cloro-pyrazinecarboxílico (Nº Reg. CAS 27398-39-6).

Ejemplo 21

3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-49**)



5

Paso 1 - A una solución de 3,6-dicloro-4-carboxi-piridazina (7,5 g, 38,9 mmol, Aldrich) en DCM (30 mL) y MeOH (10 mL) enfriada a 0°C se añadió lentamente una solución de (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexano) con una pipeta, hasta observar un color amarillo persistente. Tras completar la adición, los solventes se eliminaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc del 10 al 25%) para proporcionar 3,89 g (86%) de **116b** como un aceite amarillo que solidificó al dejar en reposo.

10

Paso 2 - Se suspendió hidruro sódico (1,53 g, 38,27 mmol) en THF seco (70 mL) bajo una atmósfera de N₂, se enfrió a 0°C y 2,4-difluorofenol (3,31 mL, 34,94 mmol) se añadió por goteo, mediante una jeringa. Tras completar la adición, la mezcla se agitó durante 15 min., después se eliminó el baño de frío durante 30 min. y finalmente la solución se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió una solución de **116b** (6,89 g, 33,28 mmol) en THF seco (20 mL) a través de una cánula. La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche y después se calentó a 50°C durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y se añadió NH₄Cl saturado (40 mL) seguido de agua (60 mL). La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc del 10 al 20%) para proporcionar 8,15 g (82%) de **116c** como un aceite amarillo claro.

15

20

Paso 3 - A una solución de **116c** (8,15g, 127,11mmol) en MeOH (40mL) se añadió formato amónico (8,55 g, 1,1eq.) seguido de Pd-C al 10% (500 mg). La mezcla se calentó a 50°C durante 20 min. y después a 60°C durante 35 min. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de un filtro de 2 cm de CELITE® que se enjuagó bien con MeOH. Los solventes volátiles se evaporaron y el material residual se repartió entre DCM (80 mL) y H₂O. La capa de DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y agua (80 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (10 al 50% de EtOAc) para proporcionar 5,5 g (76%) de **118a** como un aceite amarillo semiviscoso.

25

30

Paso 4 - A una solución de **118a** (5 g, 18,78 mmol) en THF (40mL) y MeOH (10 mL) se añadió una solución acuosa de LiOH (21,6 mL, solución 1 M). La mezcla se agitó durante 15 min. cuando se completó la reacción como se determinó mediante el análisis por TLC. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con H₂O (25 mL) y THF (20 mL) y después se ajustó a pH 2 - 3 con HCl al 10%. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 mL) y EtOAc (30 mL) para obtener 4,08 g (86%) de **118b** como un polvo blanco.

35

Paso 5 - A una solución de **118b** (605 mg, 2,4 mmol) en DMF (10mL) se añadió CDI (410 mg, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 50°C bajo una atmósfera de Ar durante 1,5 h. La solución se enfrió a -10°C y se añadió una solución de **67** (1 g, 2,5 mmol) en DMF (5 mL) mediante una jeringa. Mientras se agitaba de forma vigorosa, se añadió NaH (336 mg, 8,4 mmol) en 3 porciones durante 20 min. La solución naranja se agitó durante otros 10 min. y después se retiró el baño de frío. La mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NH₄Cl (20 mL), agua (30 mL) y EtOAc (50 mL) y se agitó. La fase de EtOAc se lavó con salmuera (50 mL) y la solución de salmuera se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y

40

se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc del 40 al 100%) para proporcionar 685 mg (45%) de **120a** como una espuma naranja.

Paso 6 - A una solución de **120a** (670 mg, 1,06 mmol) en DMSO (8 mL) se añadió agua (0,4 mL) y salmuera (10 gotas). La mezcla se calentó a 145°C (temperatura del baño de aceite) bajo una atmósfera de Ar durante 10 min. La solución se enfrió a TA y se añadieron agua (60 mL), EtOAc (30 mL) y Et₂O (30 mL). La mezcla se agitó y se añadió NaCl (2 gm). La mezcla se agitó de nuevo y la fase orgánica se recogió, se lavó con solución de salmuera (50 %) y la solución de salmuera se re-extrajo con EtOAc/ Et₂O (1:1, 2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa realizada con EtOAc al 40%/hexanos para proporcionar 380 mg (62%) de **120b** como una espuma amarilla clara.

Paso 7 - A una solución de **120b** (100 mg, 0,17 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió carbazato de *terc*-butilo (45 mg, 2 eq.) seguido de HOAc glacial (0,03 mL). La mezcla se calentó a 60°C durante 5 h y después se agitó a TA durante la noche. La mezcla se repartió entre DCM (20 mL) y NaHCO₃ al 5% (20 mL). La fase acuosa se re-extrajo con DCM (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron. Este residuo se disolvió en THF (4 mL) en un recipiente de microondas, se añadió DBU (0,04 mL, 1,5 equivalentes) y la solución resultante se calentó durante 10 - 12 min. a 150°C en el microondas. La mezcla se repartió entre EtOAc (40 mL), agua (30 mL) y NH₄Cl saturado acuoso (5 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se re-extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa desarrollada con MeOH al 6%/ DCM para proporcionar 45 mg (58%) de **I-49** el producto como un polvo blanquecino.

Se preparó 5-[6-bromo-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталonitrilo; sal de trifluoroacetato (**I-52**) de forma análoga excepto en el paso 5, en el que **67** se sustituyó por **R-24**.

Se preparó 5-[6-etil-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталonitrilo (**I-54**) de forma análoga excepto en el paso 5, en el que **67** se sustituyó por **R-36**.

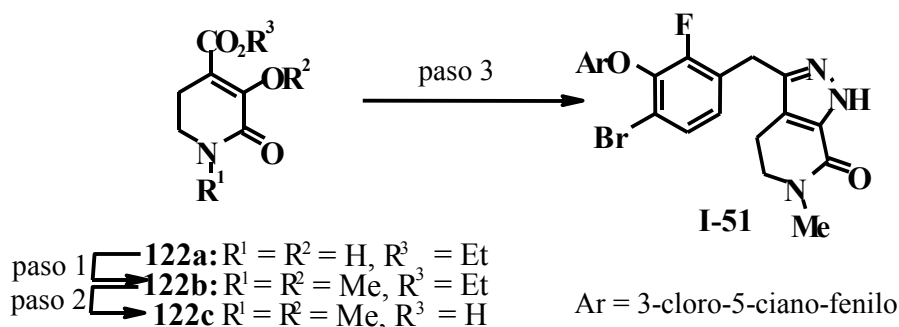
Se preparó 3-cloro-5-[6-etil-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (**I-55**) de forma análoga excepto en el paso 5, en el que **67** se sustituyó por **R-32**.

Se preparó 3-cloro-5-[6-ciclopropil-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (**I-56**) de forma análoga excepto en el paso 5, en el que **67** se sustituyó por **R-42a**.

Se preparó 5-[6-ciclopropil-2-fluoro-3-(1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталonitrilo (**I-57**) de forma análoga excepto en el paso 5, en el que **67** se sustituyó por **R-41**.

Ejemplo 22

3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-51**)



El material de partida **122a** se preparó mediante el método descrito por S. D. Barrett *et al.*, Org. Prep Proc. Int. 1997 29(3):330-334.

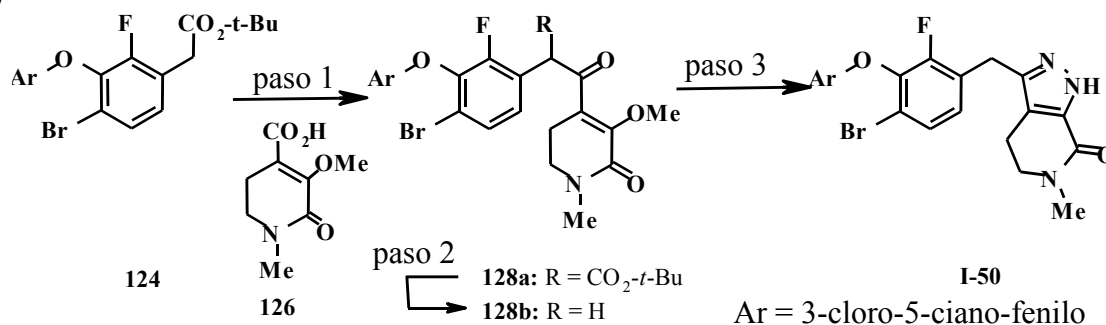
Pasos 1 y 2 - Se añadió yodometano (0,75 mL, 2 equiv.) lentamente a la solución de **122a** (1,10 g, 5,94 mmol) y KOtBu (1,34g, 2 equiv.) en tolueno (30 mL). Tras agitar toda la noche (18 h) la mezcla espesa se paró con HCl 6M (30 mL), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se re-disolvió en DCM (13 mL) y MeOH (13 mL) a 0°C. A esta solución se le añadió con cuidado diazometano de trimetilsililo (5 mL, hexanos 2M, 4 equiv.) durante 10 min. La

mezcla de reacción se paró con HOAc y se concentró al vacío. El éster de enol **122b** se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ DCM (EtOAc del 25 al 50%) para proporcionar 0,250 g (20%) de **122b**. Una porción de este material (200 mg, 0,94 mmol) se disolvió en THF (9 mL) y se añadió una solución de LiOH.H₂O (47 mg, 1,2 equiv.) en H₂O (3 mL). Tras agitar toda la noche la solución se ajustó a pH 1 con HCl al 10% y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se concentraron para proporcionar 120 mg (69%) de **122c**.

El ácido 5-metoxi-1-metil-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-carboxílico (**122c**) se convirtió en **I-51** utilizando el procedimiento descrito en los pasos 3-5 del ejemplo 9. En este caso no se observó desplazamiento del sustituyente metoxi mediante imidazol.

Ejemplo 23

3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (**I-50**)

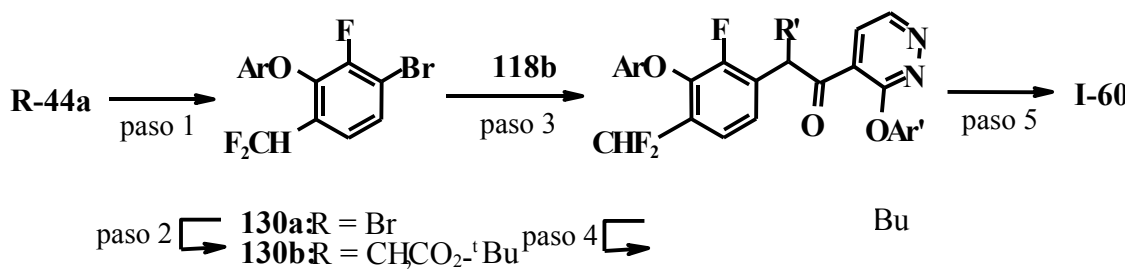


Pasos 1 y 2 - Se añadió CDI (0,116 g, 1,1 equiv.) en una porción a una solución de ácido **126** (0,120 g, 0,65 mmol) en DMF (1,1 mL). Tras calentar durante 30 min. a 50°C la solución se enfrió a 0°C y se añadió una solución de **124** (0,315 g, 1,1 equiv.) en DMF (2,3 mL). Se añadió lentamente hidruro sódico (0,088 g, 60% en aceite, 3,4 equiv.) en una porción y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 2 h. La mezcla se reenfrió entonces a 0°C, se paró con NH₄Cl saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se redisolvió en DCM (6,5 mL) y se trató con TFA (3,25 mL) durante 3h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/ DCM (1 al 5% de MeOH) para proporcionar 0,180 g (37%) de **128b**.

Paso 3 - Se añadió lentamente hidrazina (53 µL, 5 equiv.) a una solución de **128b** (0,170 g, ,335 mmol) en 1,4-dioxano (3,4 mL) a TA. La reacción se calentó entonces a 50°C durante 3 h, se enfrió a TA y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc del 40 al 100%) para proporcionar 0,060 g (37%) de **I-50**.

Ejemplo 24

3-Cloro-5-[6-difluorometil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (**I-60**)



$\text{Ar} = 3\text{-cloro-5-ciano-fenilo}; \text{Ar}' = 2,4\text{-fluoro-fenilo}$

Paso 1 - A una solución de **R-44a** (3,2 g, 9,04 mmol) en DCM (12 mL) se añadió de forma secuencial DAST (3,2 g, 2,2 eq.) y EtOH (0,02 g, 0,05 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso y DCM. La fase orgánica se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó para proporcionar 1,9 g (56%) de **130a**.

Paso 2 - A una solución de **130a** (1,9g, 5,045 mmol) y Pd(0)[P(terc-Bu)₃]₂ (0,39 g, 0,15 eq.) en dioxano (30 mL) a TA

se añadió cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (25 mL; solución 0,5 M en éter) y la solución resultante se agitó a TA durante 6 h. La reacción se repartió entre HCl acuosa y EtOAc. La fase orgánica se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (2-12% de EtOAc) para proporcionar 0,65 g (30%) de **130b**.

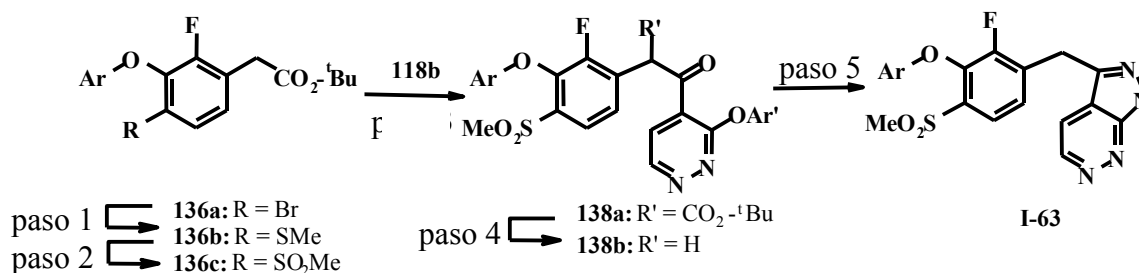
Paso 3 - A una solución de **118b** (0,088 g, 1,1 eq.) y DMF (1 mL) se añadió CDI (0,06 g, 1,15 eq.) y la solución se calentó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -25°C y se añadió una solución de **130b** (0,13 g, 0,316 mmol) y DMF (1 mL) y NaH (0,04 g, 3,2 eq.). La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ saturado acuoso y EtOAc/ hexanos (1:1). La fase orgánica se lavó de forma secuencial con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó para proporcionar 0,200 g (98%) de **132a**.

Paso 4 - Una solución de **132a** (0,2 g, 0,31 mmol) y p-TsOH (0,015 g, 0,25 eq.) en tolueno (2,5 mL) se calentó a 130°C durante 2 h. La reacción se enfrió, se vertió en bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (15-50% de EtOAc) para proporcionar 0,15 g (89%) de **132b**.

Paso 5 - Una solución de **132b** (0,15 g, 0,274 mmol), p-TsOH (0,10 g, 2 eq.) e hidrazina (0,03 mL, 2 eq.) en IPA (2 mL) se calentó a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió H₂O (2,6 mL). El pH de la solución resultante se ajustó a ca. 9 con Na₂CO₃ al 20%. Después se diluyó de nuevo con H₂O (5 mL) y se calentó hasta TA durante 1 h. La mezcla turbia se vertió en EtOAc y la fase orgánica se lavó de forma secuencial con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/ DCM (2,5-10% de MeOH). El material recuperado se trituró con EtOAc/ hexanos para proporcionar 0,040 g (34%) de **I-60**.

Ejemplo 25

3-Cloro-5-[2-fluoro-6-metanosulfonil-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxil]-benzonitrilo (**I-63**)



Ar = 3-cloro-5-ciano-fenilo; Ar' = 2,4-difluoro-fenilo

Paso 1 - A una solución de **136a** (4,03 g, 9,15 mmol) en m-xileno (60 mL) se añadió K₂CO₃ (846 mg, 6,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (840 mg, 0,92 mmol), Xantfos (600 mg, 1,04 mmol, CASRN 161265-03-8) y NaSMe (810 mg, 11,56 mmol). La mezcla se degasificó y después se calentó a 135°C, bajo un globo de argón durante 20 h. La reacción se enfrió a TA y se añadió salmuera (80 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (80 mL). La fase acuosa se re-extrajo con EtOAc (2 x 70 mL) y se secó (MgSO₄), filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc al 5-20%) para proporcionar 2,3 de **136b** como un aceite amarillo.

Paso 2 - A una solución de **136b** (2,4 g, 5,88 mmol) en MeOH (60 mL) y THF (8 mL) se enfrió a 0°C (baño de hielo) se añadió por goteo una solución de OXONE[®] (7,35 g, 11,96 mmol) disuelta en agua (22 mL). Tras completar la adición, la mezcla se agitó durante 15 min. y después se retiró el baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante la noche y después se calentó a 50°C durante 4 h. La reacción se enfrió a TA y se añadió por goteo una solución acuosa de NaHCO₃ saturada hasta que no se observó más espuma. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (40 mL) y la salmuera se re-extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinados de EtOAc se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron al vacío para proporcionar 2,5 g de **136c** como un sólido blanco-amarillo.

Paso 3 - A una solución de **118b** (274 mg, 1,1 mmol) en DMF seco (8 mL) se añadió CDI (188 mg, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 h, después se enfrió a -10°C. Se añadió una solución de **136c** (500 mg, 1,14 mmol) en DMF (5 mL) mediante una jeringa. A la mezcla enfriada se añadió NaH (152 mg, 3,81 mmol, 60% en aceite

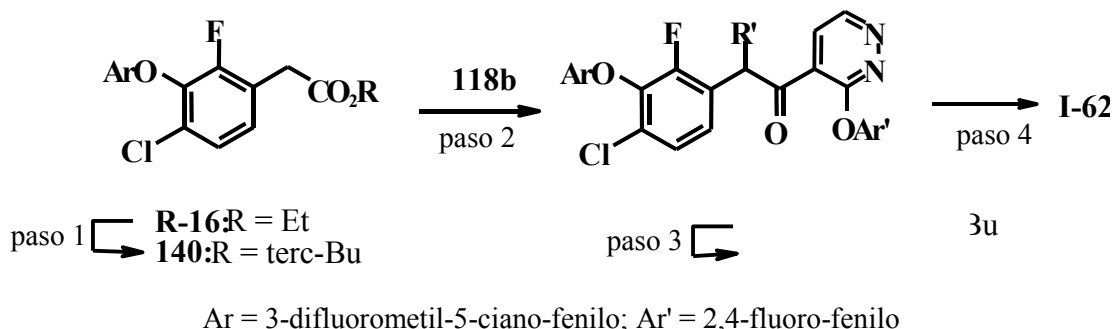
mineral) durante 20 min. en tres porciones iguales. Tras completar la adición, la mezcla se agitó durante 15 min. y entonces se retiró el baño de hielo y la agitación continuó durante 1 h. A la solución se le añadió con cuidado NH_4Cl saturado acuoso (5 mL), seguido por agua (30 mL) y EtOAc (40 mL). La mezcla se agitó y la fase de EtOAc se separó. La fase acuosa se re-extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (EtOAc del 50 al 100%) para proporcionar 0,256 g de **138a** como un sólido espumoso amarillo.

Paso 4 - A una solución de **138a** (256 mg, 0,38 mmol) en anisol (5 mL) se añadió anhídrido bórico en polvo (133 mg). La mezcla se calentó a 140°C durante 1 h y después se enfrió a TA. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se enfrió (baño de hielo) y se repartió entre agua (25 mL) y EtOAc (25 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se agitó. la fase de EtOAc se lavó con salmuera (25 mL) y la solución acuosa se re-extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron para proporcionar 0,215 g de **138b** como un sólido naranja-amarillo.

Paso 5 - A una solución de **138b** (215 mg, 0,38 mmol) en IPA (2 mL) se añadió p-TsOH (144 mg) e hidrato de hidrazina (0,04 mL, 85%). La mezcla se calentó a 80°C bajo una atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadieron de forma secuencial, agua (3,5 mL), Na_2CO_3 acuoso al 20% (0,5 mL) y agua adicional (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 5 min. y se dejó reposar durante 1,5 h. El precipitado resultante (65 mg) se recogió mediante filtración. Se recuperó un segundo precipitado (130 mg) del filtrado. Estas recolecciones semi-puras se combinaron y adsorbieron en una placa de TLC preparativa con SiO_2 y se realizó con EtOAc para proporcionar 0,055 g de **I-63** como un sólido naranja-blanquecino.

Ejemplo 26

3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo



Paso 1 - **R-16** se hidrolizó en el correspondiente ácido carboxílico con LiOH en THF acuoso mediante agitación a TA durante 3 h. El trabajo de rutina proporcionó el ácido que se convirtió en el *tert*-butil éster mediante la agitación de una solución del ácido *tert*-BuOH, Boc-anhídrido y DMAP durante 2 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de SiO_2 eluyendo con EtOAc 5%/hexano para proporcionar **140**.

Paso 2 - A una solución de **118b** (0,485 g, 1,92 mmol) y DMF (9 mL) en un frasco flameado se añadió CDI (0,326 g, 2,01 mmol) y la solución se calentó a 50°C durante 65 min., después se enfrió a 0°C . Se añadió una solución de **140** (0,720 g, 1,75 mmol) en una pequeña cantidad de DMF seguida de NaH (0,189 g 4,72 mmol, dispersión al 50% de aceite mineral). La reacción se agitó durante 1 h, después se añadió a NH_4Cl saturado acuoso frío. El sólido precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 0,978 g de **142a** como un sólido marrón.

Paso 3 - A una solución de **142a** (0,978 g, 1,51 mmol) en anisol (7,5 mL) se añadió anhídrido bórico (0,527 g, 7,57 mmol) y la solución resultante se calentó a 140°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y la solución se repartió entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía SiO_2 eluyendo con MeOH al 1%/ DCM para proporcionar 0,580 g de **142b**.

Paso 4 - Una suspensión de **142b** (0,580 g, 1,06 mmol) y ácido tósico (0,404 g, 2,13 mmol) en IPA (5 mL) se agitó a TA durante 20 min. La solución se agitó a 80°C hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se añadió H_2O (10,6 mL), Na_2CO_3 acuoso al 20% (2 mL) y H_2O (5,3 mL) de forma secuencial, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. El precipitado resultante se recogió, se lavó con H_2O y se secó al vacío para proporcionar 89 mg de **I-62**.

Se preparó 3-[6-cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-metil-benzonitrilo (**I-61**) mediante el procedimiento de los pasos 2-4 del presente ejemplo a partir de [4-cloro-3-(3-ciano-5-metil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-acetato de *tert*-butilo (**144**). El material de partida 144 para la síntesis se preparó mediante el procedimiento descrito para R-1 en los ejemplos de referencia excepto que en el paso 3, se sustituyó **R-3c** por 3-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (CASRN 95658-81-4).

Ejemplo 27

Ensayo de la Transcriptasa inversa del VIH Heteropolímero: determinación de la CI_{50} del Inhibidor

El ensayo TI-VIH-1 se llevó a cabo en placas de 96 pocillos Millipore MultiScreen MADVNOB50 utilizando la enzima recombinante purificada y un cebador-molde poli(rA)/ oligo(dT)₁₆ en un volumen total de 50 μ L. Los constituyentes del ensayo fueron Tris/ HCl 50 mM, NaCl 50 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 6 mM, dTTP 5 μ M, 0,15 μ Ci [³H] dTTP, 5 μ g/ml de poli (rA) pre hibridado a los 2,5 μ g/ml de oligo (dT)₁₆ y un rango de concentraciones de inhibidor en una concentración final de DMSO al 10%. Las reacciones se iniciaron añadiendo TI-VIH-1 4 nM y tras la incubación a 37°C durante 30 min., se paró mediante la adición de 50 μ l de TCA al 20% enfriado y se dejó precipitar a 4°C durante 30 min. Los precipitados se recogieron aplicando el vacío a la placa y se lavaron de forma secuencial con 3 x 200 μ l de TCA al 10% y 2 x 200 μ l de etanol al 70%. Finalmente, las placas se secaron y se contó la radioactividad en un Packard TopCounter tras la adición de 25 μ l de fluido de centelleo por pocillo. Las CI_{50} se calcularon representando el % de inhibición versus el log₁₀ de las concentraciones de inhibidor.

Los datos de CI_{50} representativos se muestran a continuación. Las CI_{50} de todos los compuestos excepto I-1 y I-2 fueron inferiores a 100 nanomoles.

TABLA 2	
Compuesto	CI_{50} (μ M)
I-6	0,0118
I-7	0,0076
I-11	0,001
I-13	0,0086
I-16	0,0033
I-28	0,0037
I-47	0,0009

Ejemplo 28

Ensayo de la Transcriptasa inversa del VIH Heteropolímero: determinación de la CI_{50} del Inhibidor

El ensayo TI-VIH-1 se llevó a cabo en placas de 96 pocillos Millipore filtermat NOB50 utilizando la enzima recombinante purificada y un cebador-molde poli(rA)/ oligo(dT)₁₆ en un volumen total de 50 μ L. Los constituyentes del ensayo fueron Tris/ HCl 50 mM, NaCl 50 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 6 mM, dTTP 5 μ M, 0,1 μ Ci [³H] dTTP, 5 μ g/ml de poli (rA) pre hibridado a los 2,5 μ g/ml de oligo (dT)₁₆ y un rango de concentraciones de inhibidor en una concentración final de DMSO al 10%. Las reacciones se iniciaron añadiendo TI-VIH-1 5 nM y tras la incubación a 37°C durante 30 min., se paró mediante la adición de 50 μ l de TCA al 20% enfriado y se dejó precipitar a 4°C durante 30 min. Los precipitados se recogieron aplicando el vacío a la placa y se lavaron de forma secuencial con 2 x 200 μ l de TCA al 10% y 2 x 200 μ l de etanol al 70%. Finalmente, las placas se secaron y se contó la radioactividad en un Wallac Microbeta 1450 tras la adición de 15 μ l de fluido de centelleo por pocillo. Las CI_{50} (TABLA 3) se calcularon representando el % de inhibición versus el log₁₀ de las concentraciones de inhibidor.

TABLA 3	
Compuesto	CI_{50} (μ M)
I-3	0,052
I-5	0,055

40

Ejemplo 29

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos en cuestión para la administración a través de diferentes vías se prepararon como se describe en este Ejemplo.

45

Composición para la Administración por vía oral (A)

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato magnésico	0,5%

5 Los ingredientes se mezclaron y dispensaron en cápsulas que contienen alrededor de 100 mg cada una; una cápsula contiene aproximadamente una dosis diaria total.

Composición para la Administración por vía oral (B)

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%
Estearato magnésico	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

10 Los ingredientes se combinaron y granularon utilizando un solvente como el metanol. La formulación se secó entonces y se formó en comprimidos (que contienen alrededor de 20 mg del compuesto activo) con una máquina de comprimidos adecuada.

Composición para la Administración por vía oral (C)

15

Ingrediente	% p./p.
Compuesto activo	1,0 g
Ácido Fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar Granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizantes	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Los ingredientes se mezclaron para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación para vía Parenteral (D)

20

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	cs hasta hacer isotónico
Agua para inyección	100 ml

25 El ingrediente activo se disolvió en una porción de agua para inyección. Se añadió entonces una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se trabajó para pesar con el resto de agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se empaquetó bajo condiciones estériles.

Formulación para supositorio (E)

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	1,0%
Polietilen glicol 1000	74,5%
Polietilen glicol 4000	24,5%

Los ingredientes se fundieron juntos, se mezclaron en un baño de vapor, y se vertieron en moldes que contenían 2,5

g de peso total.

Formulación Tópica (F)

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite Mineral	5
Petrolato	10
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

5 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinaron y calentaron a alrededor de 60 °C con agitación. Se añadió entonces una cantidad suficiente de agua a alrededor de 60 °C con agitación vigorosa para emulsificar los ingredientes y se añadió agua hasta c.s. de 100 g.

10 Las características descritas en la anterior descripción o las siguientes reivindicaciones, expresadas en sus formas específicas o en términos de medios para realizar la función descrita, o un método o proceso para lograr el resultado descrito, como sea apropiado, pueden utilizarse separadamente o en cualquier combinación de tales características, para realizar la invención en las diferentes formas de la misma.

15 La invención ha sido descrita en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con el propósito de proporcionar claridad y entendimiento. Será obvio para un experto en la materia que pueden practicarse cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexadas. Por lo tanto, deberá entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no estará, por lo tanto, determinada en referencia a la descripción anterior, sino que en su lugar estará determinada en referencia a las siguientes reivindicaciones anexadas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tales reivindicaciones se refieren.

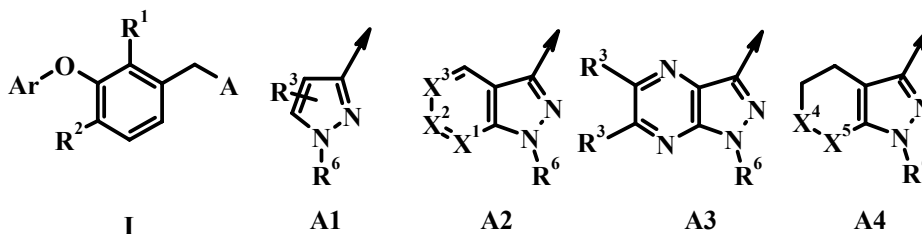
20

-.-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I

5



en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en:

10

- (i) **A1**,
 (ii) **A2** en la que

15

- (a) X^1 , X^2 y X^3 son independientemente CR^3 ,
 (b) uno de entre X^1 y X^2 es N o $N \rightarrow O$ y el otro de entre X^1 y X^2 junto con X^3 son independientemente CR^3 ;
 (c) X^1 y uno de entre X^2 o X^3 son N y el otro de entre X^2 o X^3 es CR^3 ;
 (d) uno de entre X^1 y X^2 es NR^5 , el otro de entre X^1 y X^2 es $C(=O)$, X^3 es CR^3 y el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace sencillo; o,

20

- (iii) **A3**, y
 (iv) **A4** en el que uno de entre X^4 y X^5 es NR^5 , el otro de entre X^4 y X^5 es $C(=O)$;

25

- R^1 es flúor o hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o alquilsulfonilo C_{1-6} ;
 Ar es fenilo sustituido con de uno a tres grupos independientemente seleccionados en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^3 es independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste en:

30

- (i) hidrógeno,
 (ii) hidroxilo,
 (iii) alcoxi C_{1-6} ,
 (iv) halógeno,
 (v) $NR^{4a}R^{4b}$,
 (vi) acilamino C_{1-6} ,
 (vii) alquilsulfonilamino C_{1-6} ,
 (viii) ciano,
 (ix) nitro,
 (x) $NHNH_2$; y
 (xi) fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, nitro;

45

- R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;
 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y,
 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que **A** es **A1** o **A2**.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que **A** es **A1**.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que **A** es **A2** y X^1 , X^2 y X^3 son independientemente CR^3 .

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que R^1 es fluoro; R^2 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halógeno, R^5 es hidrógeno y Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6} .
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R^2 es bromo o cloro.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es $A2$, uno de entre X^1 o X^2 es N o N-O, el otro de entre X^1 y X^2 junto con X^3 son independientemente CR^3 .
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R^1 es fluoro; R^2 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno; Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6} ; R^5 y R^6 son hidrógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C_{1-6} en *meta* respecto al sustituyente ciano.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que R^2 es bromo o cloro.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es $A2$, uno de entre X^1 o X^2 es NR^5 , el otro de entre X^1 o X^2 es $C(=O)$, X^3 es CR^3 y el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace sencillo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es $A2$, X^1 y X^2 son N y X^3 es CR^3 .
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R^1 es fluoro; R^2 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno; Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6} ; y R^6 es hidrógeno.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en el que Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C_{1-6} en *meta* respecto al sustituyente ciano.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que R^2 es bromo o cloro.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es $A2$, X^1 y X^3 son N y X^2 es CR^3 .
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es $A3$, R^1 es fluoro; R^2 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halógeno; y Ar es 3-ciano-fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano y haloalquilo C_{1-6} .
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que R^6 es hidrógeno.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es $A4$ y uno de entre X^4 o X^5 es NR^5 , el otro de entre X^4 o X^5 es $C(=O)$.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 cuyo compuesto es
- 5-(4-Metil-3-fenoxi-bencil)-2H-pirazol-3-ol,
 3-[4-Cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-1H-pirazol,
 3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(1H-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fenil-1H-pirazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-oxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-hidrazino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo; sal de ácido trifluoroacético,
 3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-3-(6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-carbonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,

- 5- [6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 5- [6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-nitro-1H-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 5- [6-Ciclopropil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-Cloro-5-[2-fluoro-6-metil-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-Cloro-5-[6-etil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-7-oxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-Difluorometil-5-[2-fluoro-6-metoxi-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo,
 3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1H-indazol-7-carbonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo,
 3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo,
 3-Cloro-5-[6-ciclopropil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(5-fluoro-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[3-(7-Amino-1H-indazol-3-ilmetil)-6-bromo-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 N-[3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1H-indazol-7-il]-acetamida,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 N-[3-[4-Bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1H-indazol-7-il]-metanosulfonamida,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-metoxi-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-Difluorometil-5-[2-fluoro-6-metil-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[3-(7-Amino-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-6-bromo-2-fluoro-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-Cloro-5-[6-cloro-3-(7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[4-Cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluoro-bencil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carbonitrilo,
 5-[6-Cloro-3-(7-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-2-fluoro-fenoxi]-isofaltonitrilo,
 5-[6-Etil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo,
 3-Cloro-5-[6-cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(7-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo;
 sal de TFA,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-
 benzonitrilo,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(6-metil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-
 benzonitrilo; sal de trifluoroacetato,
 5-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo; sal de trifluoroacetato,
 3-[6-Bromo-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo,
 5-[6-Etil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo,
 3-Cloro-5-[6-etil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-Cloro-5-[6-ciclopropil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 5-[6-Ciclopropil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo,
 3-Cloro-5-[2-fluoro-6-metoxi-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 5-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo,
 3-Cloro-5-[6-difluorometil-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo,
 3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-metil-benzonitrilo,
 3-[6-Cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo, o
 3-Cloro-5-[2-fluoro-6-metanosulfonil-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso como medicamento.

55 22. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la elaboración de un medicamento para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o para tratar el SIDA o CRS.

23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y al menos un transportador, excipiente o diluyente.

60