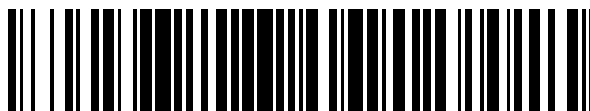


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 461**

51 Int. Cl.:
C07D 249/12 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05763730 .8**
96 Fecha de presentación: **20.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1773790**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**

54 Título: **Compuestos de benciltriazolona utilizados como inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa**

30 Prioridad:
27.07.2004 US 591311 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:
DUNN, JAMES PATRICK;
ELWORTHY, TODD RICHARD;
STEFANIDIS, DIMITRIOS y
SWEENEY, ZACHARY KEVIN

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 391 461 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

Compuestos de benciltriazolona utilizados como inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa

5 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 inmune, en especial de las células CD4⁺ T, con una mayor propensión a adquirir infecciones oportunistas. La infección de VIH está asociada además con un complejo precursor relacionado con el SIDA (ARC), un síndrome caracterizado por síntomas tales como una linfadenopatía generalizada y persistente, fiebre y pérdida de peso.

10 Como rasgo común con otros retrovirus, el genoma del VIH codifica precursores de proteínas conocidos como gag y gag-pol que la proteasa vírica procesa para transformarlos en la proteasa, transcriptasa inversa (RT), endonucleasa/integrasa y proteínas integrales maduras de núcleo vírico. La interrupción de este proceso impide la producción de virus infecciosos normales. Se han efectuado esfuerzos considerables para controlar el VIH mediante la inhibición de enzimas codificadas por virus.

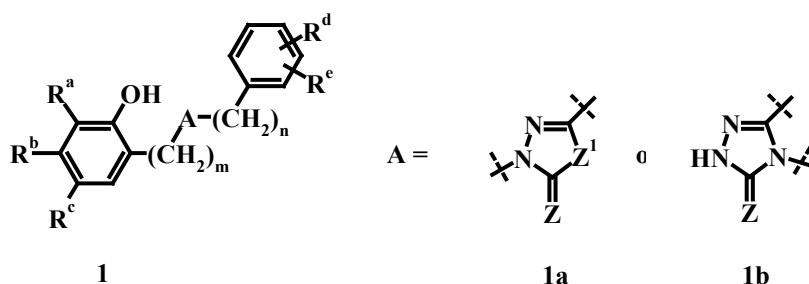
15 La quimioterapia actualmente disponible se dirige contra dos enzimas víricas cruciales: la proteasa de VIH y la transcriptasa inversa de VIH (J. S. G. Montaner y col., *Terapia antirretrovírica: 'estado de la técnica'*, *Biomed. & Pharmacother.* **53**, 63-72, 1999; R. W. Shafer y D. A. Vuitton, *Terapia retroviral muy activa (HAART) para el tratamiento de la infección con virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1*, *Biomed. & Pharmacother.* **53**, 73-86, 1999; E. De Clercq, *Nuevos desarrollos de la quimioterapia anti-VIH*, *Curr. Med. Chem.* **8**, 1543-1572, 2001). Se han identificado dos grupos generales de inhibidores RTI: los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI) y los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa.

25 Los NRTI son por ejemplo análogos de 2',3'-didesoxinucleósidos (ddN) que tienen que fosforilarse antes de interactuar con la RT vírica. Los trifosfatos correspondientes actúan como inhibidores competidores o sustratos alternativos de la RT vírica. Una vez incorporados a los ácidos nucleicos, los análogos de nucleósidos terminan el proceso de prolongación de la cadena. La transcriptasa inversa del VIH tiene la capacidad de editar el DNA, esta capacidad permite a las cepas resistentes superar el bloqueo por eliminación del análogo de nucleósido y continuar la prolongación. Los NRTI empleados actualmente a nivel clínico incluyen la zidovudina (AZT), la didanosina (ddI), la zalcitabina (ddC), la estavudina (d4T), la lamivudina (3TC) y el tenofovir (PMPA).

35 Los NNRTI se descubrieron por primera vez en 1989. Los NNRTI son inhibidores alostéricos que se fijan de modo reversible en el sitio de fijación de no sustrato de la transcriptasa inversa del VIH, alterando de este modo la forma del sitio activo o bloqueando la actividad de la polimerasa (R. W. Buckheit, Jr., *Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa: perspectivas de nuevos compuestos terapéuticos y estrategias para el tratamiento de la infección de VIH*, *Expert Opin. Investig. Drugs* **10**(8), 1423-1442, 2001; E. De Clercq, *El rol de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI) en la terapia de la infección VIH-1*, *Antiviral Res.* **38**, 153-179, 1998; E. De Clercq, *Nuevos desarrollos en la quimioterapia anti-VIH*, *Current Medicinal Chem.* **8**(13), 1543-1572, 2001; G. Moyle, *Los roles emergentes de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa en la terapia antiviral*, *Drugs* **61**(1), 19-26, 2001. Aunque en el laboratorio se han identificado más de treinta grupos estructurales de NNRTI, solo tres compuestos se han autorizado en la terapia anti-VIH: efavirenz, nevirapina y delavirdina. A pesar de que inicialmente se consideraron como un grupo de compuestos prometedores, los estudios "in vitro" e "in vivo" pronto pusieron de manifiesto que los NNRTI presentan una barrera baja a la emergencia de cepas de VIH resistentes a los fármacos y toxicidad específica de grupo. La resistencia a un fármaco se desarrolla a menudo con una mutación de un solo punto de la RT.

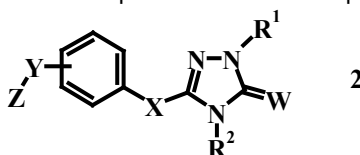
45 La terapia de combinación con los NRTI, PI y NNRTI ha reducido notablemente en muchos casos las cargas víricas y ralentizado la progresión de la enfermedad, a pesar de ello sigue habiendo problemas terapéuticos significativos. Los cócteles no son efectivos en todos los pacientes, las reacciones adversas potencialmente graves pueden surgir y el virus VIH se reproduce con rapidez, demostrando que es capaz de crear variantes mutantes de proteasa y transcriptasa inversa resistentes a los fármacos. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de fármacos más seguros que desplieguen actividad contra las cepas de tipo salvaje y las resistentes de aparición más frecuente del virus VIH.

55 En el documento WO9804135, publicado el 5 de febrero de 1998, J. L. Romain y col. describen compuestos heterocíclicos de la fórmula 1 que son moduladores de canales de potasio. Los grupos heterocíclicos descritos



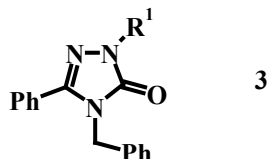
incluyen, entre otros, el compuesto 1a y el 1b, en los que Z es O o S, Z¹ es O, S o NR y m y n son el número 0 ó 1.

5 En el documento WO2002038553, publicado el 16 de mayo de 2002, M. B. Mantlo y col. describen compuestos de triazolona de la fórmula 2 que son agonistas de receptores alfa activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR α).



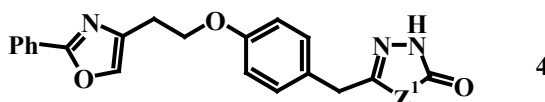
10 En la invención se describen compuestos en los que X es (CH₂)₁₋₅ en el que un átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido por O, S o NH; R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₈, aril-alquilo C₀₋₄, heteroaril-alquilo C₀₋₄, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ o CH₂COR¹⁷R¹⁸, Y es O, S, NH, C o un enlace sencillo y W es O o S.

En el documento EP 0-435177, publicado el 3 de julio de 1991, John M. Kane y Francis P. Miller describen triazolonas



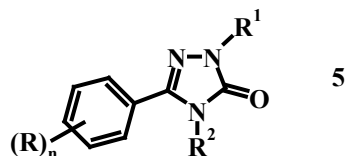
15 de la fórmula 3 en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. Se publica que los compuestos despliegan actividad anticonvulsiva.

20 En el documento WO9613264, publicado el 9 de mayo de 1996, S. J. Dominianni y col. describen heterociclos de la fórmula 4

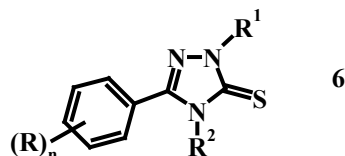


y compuestos afines, en la que Z¹ es O, S o NR, que poseen actividad hipoglucémica oral.

25 En la patente US-5 436 252, publicada el 25.07.1995, S. M. Sorenson y col. describen 5-aryl-3H-1,2,4-triazol-3-onas de la fórmula 5, en la que R¹ es hidrógeno o R², R² es alquilo inferior y R es a título individual hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo. Los compuestos descritos son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.



30 En la patente US-5 331 002, publicada el 19.07.1994, J. A. Miller describe 5-fenil-4-alkil-3H-1,2,4-triazol-3-iones sustituidas sobre el grupo fenilo, de la fórmula 105, que son útiles para mejorar la memoria y el conocimiento y para tratar la enfermedad de Alzheimer.



H. Yüksek y col. describen las actividades antibacterianas de algunas triazolonas en: *Synthesis and Antibacterial Activities of some 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones*, en *Arzneim. Forschung* 47(4), 405-409, 1997.

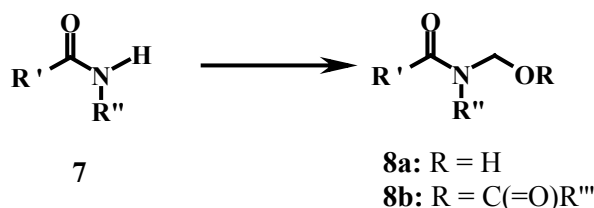
5 Se han descrito propiedades herbicidas y pesticidas de las triazolonas, oxadiazolonas y tiadiazolonas. K.-H. Linker y col. describen las propiedades pesticidas de triazolonas en WO 9641535. F. Gozzo y col. describen las propiedades insecticidas, nematocidas y acaricidas de los ésteres del ácido fosfónico de triazolonas en US-4 400 517 y US-4 220 789. T. Kimata y col. describen las propiedades insecticidas de las 1-carbamoiltriazolonas en US-5 155 124 y US-5 208 231. K. H. Mueller y col. describen las propiedades herbicidas de las sulfonilaminocarboniltriazolinonas en US-5 532 378 y US-5 625 074. F. Bettarini y col. describen la actividad miticida y insecticida de las (tia)oxadiazol- y triazol(ti)onas en EP-533 206. F. Bettarini y col. describen la síntesis y la actividad acaricida de las 3-aril-5-arilmetil-1,3,4-oxa(tia)diazol-2(3H)-onas en *Pesticide Science* 40(2), 141-6, 1994. Estos compuestos no se hallan dentro del alcance de la presente publicación.

15 En el documento U.S. Serial No. 10/807,766 (publicación de patente U.S. 20040192704), registrado con fecha 23 de marzo de 2004, se describen compuestos bencil-triazolona y bencil-oxa(tia)diazolona que inhiben la transcriptasa inversa del VIH (HIV RT). En el documento U.S. Serial No. 10/807,993, registrado con fecha 23 de marzo de 2004 (publicación de patente U.S. 20040198736), se describen compuestos de bencil-piridazinona que inhiben la HIV RT. En una solicitud U.S. registrada con fecha 22 de abril de 2005, J. P. Dunn y col. reivindican la prioridad del documento U.S. Ser. No. 60/565,117 registrado con fecha 23 de abril de 2004, en el que se describen compuestos N-aril-3-fenoxi-fenilacetamida que son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Estas solicitudes se incorporan a la presente como referencias en su totalidad. En el documento U.S. Ser. No. 11/085,869, registrado con fecha 22 de marzo de 2005, J. P. Dunn y col. describen profármacos de compuestos de bencil-piridazinona, incluidos los derivados N-aciloximetilo.

25 El fallo del fármaco puede traducirse en una presión de selección para las cepas resistentes. La facilidad con que surgen mutaciones durante la replicación del VIH ha dado lugar a un gran número de cepas en la población infectada. De aquí la demanda de fármacos que desplieguen actividad contra un amplio espectro de transcriptasas inversas con una o varias mutaciones puntuales. Dado que la eficacia varía en general con respecto a los diferentes mutantes, deberá disponerse de niveles circulantes elevados del ingrediente farmacéutico activo para proporcionar una actividad adecuada contra las cepas incluso más resistentes y evitar la presión de selección que favorecería la aparición de cepas resistentes. Las triazolonas (I, R^d = H) descritas anteriormente carecen de biodisponibilidad suficiente para producir niveles lo bastante elevados en sangre para controlar las cepas habitualmente observadas.

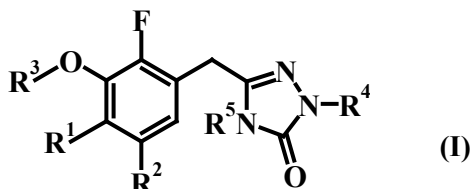
35 La derivatización química de restos farmacológicos activos se lleva a cabo con frecuencia por un gran número de razones, incluida la modificación de propiedades físicas moleculares del principio activo, la optimización de los parámetros farmacocinéticos que predeterminan la absorción, la distribución y el metabolismo del principio activo y el direccionado específico de sitio o localización del grupo activo hacia tejidos o células diana específicos. Albert ha acuñado el término profármaco para describir un compuesto que carece de actividad biológica intrínseca, pero que es capaz de sufrir una transformación metabólica para dar lugar a la sustancia farmacológica activa (A. Albert, *Selective Toxicity*, Chapman and Hall, Londres, 1951). La transformación metabólica puede catalizarse con enzimas específicas, a menudo hidrolasas, pero el compuesto activo puede liberarse mediante procesos químicos no específicos. Los profármacos han sido objeto de revisiones recientes (P. Etmayer y col., *J. Med. Chem.* 47(10), 2393-2404, 2004; K. Beaumont y col., *Curr. Drug Metab.* 4, 461-485, 2003; H. Bundgaard, *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, en: *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (coord.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985; G. M. Pauletti y col., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 27, 235-256, 1997; K. Beaumont y col., *Curr. Drug Metab.* 4, 461-485, 2003.

50 Los profármacos de tipo amida (7) incluyen los derivados N-hidroximetilo (8a), dentro de este grupo los más frecuentes son los compuestos N-aciloximetilo (8b) (H. Bundgaard, lugar citado, pp. 10-27; S. A. Varia y col., *J. Pharm. Sci.* 73(8), 1068-1073, 1984).



55 Los posibles candidatos a profármacos pueden identificarse algunas veces en base al grupo funcional químico que contienen sus moléculas. Sin embargo, las modificaciones que alteran un aspecto de las propiedades físicas, químicas o biológicas de una molécula pueden introducir otros cambios molestos en las propiedades, que no existían en la molécula original. Por consiguiente, la identificación de profármacos es un ejercicio exigente y de resultados inciertos.

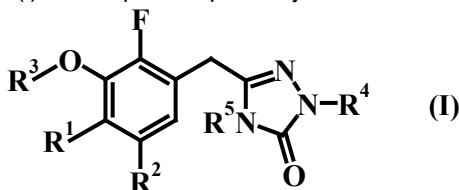
5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, usados en métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana o para tratar el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida o el complejo asociado con el SIDA mediante la administración de un compuesto que se ajusta a la fórmula I, solo o en una terapia de combinación y a composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana que contienen un compuesto que se ajusta a la fórmula I,



en la que:

- 10 R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;
 R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R³ es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno y ciano;
 15 R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)-alquilo C₁₋₆;
 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 a hidratos, solvatos y sales de los mismos.

Un objeto de la presente invención es (i) un compuesto que se ajusta a la fórmula I



en la que:

- 20 R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;
 R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R³ es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno y ciano;
 25 R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)-alquilo C₁₋₆;
 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 los hidratos, solvatos y sales del mismo.

Otros objetos de la presente invención son (ii) un compuesto según el apartado (i) en el que

- 30 R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R² es hidrógeno;
 R³ es un fenilo sustituido en las posiciones 3,5 por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno y ciano;
 R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)CH₂C(=O)OH;
 35 R⁵ es alquilo C₁₋₆.
 (iii) Un compuesto según el párrafo (ii) en el que
 R¹ es cloro, bromo, metilo o etilo;
 R² es hidrógeno;
 R³ es 3-cloro-5-ciano-fenilo, 3,5-diciano-fenilo o 3-ciano-5-difluormetil-fenilo;
 40 R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)CH₂C(=O)OH;
 R⁵ es metilo.

(iv) Un compuesto según la reivindicación 3, que es:

- 45 3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo;
 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};
 5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo;
 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};
 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};
 50 3-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo;

succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

3-difluorometil-5-[2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-6-metil-fenoxi]-benzoniitrilo;

5 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzoniitrilo;

10 succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}; o

acetato de 3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo.

(v) Un compuesto según el apartado (i), elegido entre el grupo formado por:

15 succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}; y

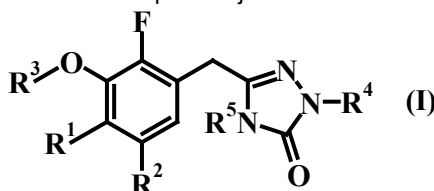
20 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}.

(vi) Un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (v) para el uso como medicamento.

25 (vii) Uso de un compuesto según uno cualquiera de los apartados de (i) a (v) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluidos el SIDA y el ARC (complejo relacionado con el SIDA).

30 (viii) Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según el apartado (i) mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y suficiente.

(ix) Un proceso para la obtención de un heterociclo que se ajusta a la fórmula I



35 que consta de los pasos siguientes:

(a) poner en contacto una solución del heterociclo I (R⁴ = H) con formaldehído acuoso;

y

40 (b) poner en contacto el compuesto N-hidroximetilo I (R⁴ = CH₂OH) resultante, con un agente acilante.

Los compuestos heterociclos descritos en el documento U.S. Serial No. 10/807,766 tienen una solubilidad muy limitada, lo cual complica la formulación del principio activo. Son difíciles de conseguir niveles elevados del principio activo en sangre. La administración eficaz de compuestos anti-HIV requiere dosis elevadas para poder controlar las cepas resistentes de VIH. Para lograr niveles eficaces de principio activo en sangre mediante un régimen adecuado de dosificación requiere una absorción y una distribución eficaces del principio activo. De modo sorprendente, los heterociclos modificados de la presente invención poseen propiedades farmacocinéticas mejoradas.

50 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R¹ es metilo, etilo, bromo o cloro; R² es hidrógeno; y R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente.

55 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R¹ es metilo, etilo, bromo o cloro; R³ es fenilo opcionalmente sustituido en las posiciones 3,5 por dos grupos elegidos con independencia entre sí entre el conjunto formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno y ciano; y R², R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto elegido entre el grupo formado por: succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}; succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}; succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}; y succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una infección de VIH o para prevenir una infección de VIH o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para tratar una infección de VIH o para prevenir una infección de VIH o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente; y por lo menos un compuesto elegido entre el conjunto formado por los inhibidores de proteasa de VIH, los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, los ligandos de fijación del CD-4, los inhibidores de CCR5 y de CXCR4 y los inhibidores de la fusión vírica.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para tratar una infección de VIH o para prevenir una infección de VIH o para tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente; y por lo menos un compuesto elegido entre el conjunto formado por: zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, rescriptor, sustiva, viramune, efavirenz, nevirapina y delavirdina, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir y lopinavir; y/o un inhibidor de CD-4/CCR5/CXCR4/fusión vírica elegido entre: T-20, BMS-378806, BMS-488043; Sch-351125, Sch-350634, Sch-417690, UK-4278957, TAK-779, ONO-4128, AK-602, KRH-1636, T-22 y T-134.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para inhibir la transcriptasa inversa del VIH que consiste en administrar un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

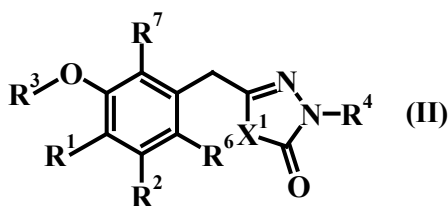
En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH con por lo menos una mutación, si se compara con el virus de tipo salvaje, que consiste en administrar un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH que se expresa mediante una cepa de VIH de sensibilidad reducida frente al efavirenz, nevirapina o delavirdina, que consiste en administrar un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para inhibir una transcriptasa inversa del VIH expresada mediante una cepa de VIH de sensibilidad reducida frente al efavirenz, nevirapina o delavirdina que consiste en co-administrar un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente; y por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por los inhibidores de proteasa de VIH, los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, ligandos que fijan el CD-4, inhibidores del CCR5 y del CXCR4 e inhibidores de fusión vírica.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto que se ajusta a la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para la administración en un régimen de dosis única o de dosis múltiple, para tratar enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana HIV.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso para la obtención de un compuesto según la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados definidos anteriormente, que consiste en (i) poner en contacto una solución del heterociclo de la fórmula I ($R^4 = H$) con formaldehído acuoso e (ii) poner en contacto el compuesto N-hidroximetilo de la fórmula I ($R^4 = CH_2OH$) resultante, con un agente acilante.



En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto que se ajusta a la fórmula II, en la que X^1 se elige entre el grupo formado por O, S y NR^5 ; R^1 , R^2 , R^6 y R^7 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, nitro y ciano; R^3 es un resto arilo o heteroarilo, dicho resto heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridina, indol, N-óxido de indol, quinolina, N-óxido de quinolina, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; dichos restos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , sulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, acilamino, acilo, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-di(alquil C_{1-6})carbamoilo, nitro y ciano; R^4 se elige entre el grupo formado por CH_2OH , $CH_2OC(=O)X^2R^8$, $CH_2OCOCH(R^{12})NHR^{13}$, $CH_2CO_2R^9$, $CH_2NR^{10}R^{11}$, $CH_2OP(=O)(OH)_2$ y $CH(NR^{10}R^{11})CO_2R^9$; R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfino C_{1-6} , sulfonilo C_{1-6} , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo; R^6 es alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , $(CH_2)_nCO_2H$, $CH=CHCO_2H$, arilo, $(CH_2)_nNR^{10a}R^{11a}$ o heteroarilo, dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , sulfonilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, acilamino, acilo, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N-di(alquil C_{1-6})carbamoilo, nitro y ciano; R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-10} .

En esta forma de ejecución R^{10} , R^{10a} , R^{11} y R^{11a} con independencia entre sí son hidrógeno o C_{1-10} alquilo y además R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo o morfolina. Además, R^{12} considerado solo se elige entre el grupo formado por las cadenas laterales de aminoácidos de origen natural, fenilo opcionalmente sustituido y alquilo C_{1-5} lineal o ramificado; R^{13} considerado solo se elige entre el grupo formado por hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o, R^{12} y R^{13} son, juntos, $(CH_2)_3$. En esta forma de ejecución X^2 es un enlace, O, S, NH; n es un número de 1 a 6; "o" es un número de 1 a 3. Esta forma de ejecución comprende además los hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido de la fórmula II.

La expresión "un" o "una" entidad utilizada en la descripción significa una o varias de tales entidades; por ejemplo, un compuesto significa uno o varios compuestos o por lo menos un compuesto. En este sentido, los términos "un" (o "una"), "uno o varios" y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.

La frase "tienen el significado definido anteriormente" se refiere a la primera definición de cada grupo, presentada en el resumen de la invención.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir, pero no de forma inevitable, y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurren y aquellos en los que no ocurren. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples.

El término "alquilo" empleado en la presente significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C_{1-10} " significa un alquilo compuesto por un número de 1 a 10 de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: los grupos alquilo inferior incluyen el metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

El término "cicloalquilo" utilizado en esta descripción significa un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C_{3-7} " empleado en esta descripción significa un cicloalquilo compuesto por un número de 3 a 7 de carbono en el anillo carbocíclico.

El término "alcoxi" empleado en esta descripción significa un grupo -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. "Alcoxi inferior" empleado en la descripción significa un grupo alcoxi, en el que el grupo

“alquilo inferior ” tiene el significado definido anteriormente. “Alcoxi C₁₋₁₀” significa un resto -O-alquilo, en el que alquilo es C₁₋₁₀.

El término “haloalquilo” empleado en la descripción denota un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por halógeno. “Haloalquilo C₁₋₃” utilizado en la descripción denota un resto haloalquilo compuesto por 1-3 carbonos y 1-8 sustituyentes halógeno. Son ejemplos de ello el fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo.

El término “haloalcoxi” empleado en la descripción significa un resto -OR en el que R es haloalquilo, ya definido antes.

El término “halógeno” o “halo” empleado en la descripción significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “ciano” empleado en la descripción significa un carbono unido a un nitrógeno mediante un triple enlace, es decir, -C≡N.

Los compuestos de la fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido mediante enlace covalente entre dos átomos. Los tautómeros existen en general en equilibrio y los intentos de aislamiento de los tautómeros individuales normalmente se traducen en una mezcla cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, por ejemplo el acetaldehído, suele predominar la forma ceto, mientras que en fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen los tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH- ↔ -C(-OH)=CH-), amida/ácido imídico (-C(=O)-NH- ↔ -C(-OH)=N-) y amidina (-C(=NR)-NH- ↔ -C(-NHR)=N-). Los dos últimos son especialmente frecuentes en anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos.

El término “aminoácidos de origen natural” significa los isómeros L de los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son la glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, metionina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptófano, cisteína, prolina, histidina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, ácido γ-carboxiglutámico, arginina, ornitina y lisina. A menos que se indique específicamente lo contrario, todos los aminoácidos utilizados en esta solicitud están en forma L. El término “aminoácidos hidrófobos” utilizado en la descripción indica glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano o prolina. Las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural incluyen: hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂SH, -CH₂CH₂SMe, -(CH₂)_pCOR, en el que R es -OH o -NH₂ y p es 1 o 2, -(CH₂)_q-NH₂, en el que q es 3 ó 4, -(CH₂)₃-NHC(=NH)NH₂, -CH₂C₆H₅, -CH₂-p-C₆H₄-OH, (3-indolinil)metileno, (4-imidazolil)metileno.

El término “tipo salvaje” utilizado en esta descripción significa cepas del virus VIH que poseen el genotipo dominante que aparece de forma natural en la población normal que no se ha expuesto a los inhibidores de la transcriptasa inversa. El término “transcriptasa inversa de tipo salvaje” utilizado en esta descripción indica la transcriptasa inversa expresada por la cepa de tipo salvaje que se ha secuenciado y depositado en la base de datos SwissProt con el número de registro (acceso) P03366.

El término “sensibilidad reducida” utilizado en esta descripción indica un cambio de sensibilidad de 10 veces o más de un aislado vírico concreto, si se compara con la sensibilidad presentada por el virus de tipo salvaje sometido al mismo sistema experimental.

El término “inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa” (“NRTI”) utilizado en esta descripción significa nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del HIV-1, la enzima que cataliza la conversión del RNA genómico del virus HIV-1 en el DNA provírico del HIV-1.

Los ejemplos de NRTI idóneos incluyen la zidovudina (AZT) comercializada con la marca registrada RETROVIR; la didanosina (ddI) comercializada con la marca registrada VIDEX; la zalcitabina (ddC) comercializada con la marca registrada HIVID; la estavudina (d4T) comercializada con la marca registrada ZERIT; la lamivudina (3TC) comercializada con la marca registrada EPIVIR; el abacavir (1592U89) descrito en el documento WO96/30025 y comercializado con la marca registrada ZIAGEN; el adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] comercializado con la marca registrada PREVON; el lobucavir (BMS-180194), un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa descrito en los documentos EP-0358154 y EP-0736533 y se ha desarrollado por la empresa Bristol-Myers Squibb; el BCH-10652, un inhibidor de transcriptasa inversa (en forma de mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619), desarrollado por la empresa Biochem Pharma; la emitricitabina [(-)-FTC] cedida en licencia por la Universidad de Emory con el número de patente US-5,814,639 y desarrollada por la empresa Triangle Pharmaceuticals; el β-L-FD4 (también llamado β-L-D4C y denominado β-L-2',3'-didesoxi-5-fluor-citideno) cedido en licencia por la Universidad de Yale a la empresa Vion Pharmaceuticals; el DAPD, el nucleósido de purina, (-)-β-D-2,6,-diamino-purina-dioxolano descrito en el documento EP-0656778 y cedido en licencia a la empresa Triangle Pharmaceuticals; y la lodenosina (FddA), 9-

(2,3-didesoxi-2-fluor-β-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de transcriptasa inversa de base purina, estable en medio ácido, descubierto por el NIH y desarrollado por la empresa U.S. Bioscience Inc.

5 El término “inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa” (“NNRTI”) empleado en la presente indica no nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1.

10 Los NNRTI idóneos incluyen la nevirapina (BI-RG-587) comercializada con la marca registrada VIRAMUNE; la delaviradina (BHAP, U-90152) comercializada con la marca registrada RESCRIPTOR; el efavirenz (DMP-266), una benzoxazin-2-ona descrita en el documento WO94/03440 y comercializada con la marca registrada SUSTIVA; el PNU-142721, una furopiridina-tio-pirimida; el AG-1549 (anteriormente Shionogi # S-1153); el carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetilo descrito en el documento WO 96/10019; la MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona); y la (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de cumarina descritos en la patente US-5,489,697.

15 El término “inhibidor de proteasa” (“PI”) empleado en la presente indica inhibidores de la proteasa del VIH-1, una enzima necesaria para la rotura proteolítica de los precursores de la poliproteína vírica (p.ej., las poliproteínas víricas GAG y GAG Pol), obteniéndose las proteínas funcionales individuales que se han encontrado en el VIH-1 infeccioso. Los inhibidores de proteasa del VIH incluyen los compuestos provistos de estructura peptidomimética, un peso molecular elevado (7600 daltones) y carácter sustancial de péptido, p.ej. el CRIXIVAN así como los inhibidores no peptídicos de proteasa, p.ej. el VIRACEPT.

20 Los ejemplos de PI idóneos incluyen al saquinavir comercializado en forma de cápsulas duras de gel con la marca registrada INVIRASE y en forma de cápsulas blandas de gel con la marca registrada de FORTOVASE; el ritonavir (ABT-538) comercializado con la marca registrada NORVIR; el indinavir (MK-639) comercializado con la marca registrada CRIXIVAN; el nelfnavir (AG-1343) comercializada con la marca registrada VIRACEPT; el amprenavir (141W94), marca registrada: AGENERASE, un inhibidor no peptídico de proteasa; el lasinavir (BMS-234475), descubierto originalmente por Novartis, Basilea, Suiza (CGP-61755); el DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont; BMS-2322623, un azapéptido desarrollado por la empresa Bristol-Myers Squibb, como PI de VIH-1 de segunda generación; el ABT-378; el AG-1549, un carbamato de imidazol activo por vía oral.

25 Otros agentes antivíricos incluyen la hidroxiurea, la ribavirina, la IL-2, la IL-12, el pentafusido y el Yissum Project nº 11607. La hidroxiurea (Droxia), un inhibidor ribonucleósido de trifosfato-reductasa, la enzima que interviene en la activación de las células T. Se ha constatado que la hidroxiurea tiene un efecto sinérgico en la actividad de la didanosina y se ha estudiado con la estavudina. La IL-2 se ha descrito en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299 y Chiron patentes U.S. nº RE 33,653, 4,530,787, 4,569,790, 4,604,377, 4,748,234, 4,752,585 y 4,949,314 y se comercializa con la marca registrada de PROLEUKIN (aldesleucina) en forma de polvo liofilizado para la infusión i.v. o para la administración s.c. después de haberse reconstituido y diluido con agua; es preferida una dosis de 1 a 20 millones de 1U/día, por vía s.c.; es preferida en especial una dosis de 15 millones de 1 U/día, por vía s.c. La IL-12 se describe en el documento WO96/25171 y se administra en una dosis de 0,5 microgramos/kg/día a 10 microgramos/kg/día, es preferida la vía s.c. El pentafusido (DP-178, T-20) es un péptido sintético de 36-aminoácidos, descrito en la patente US-5,464,933 y comercializado con la marca registrada FUZEON; el pentafusido actúa inhibiendo la fusión del VIH-1 con las membranas diana. El pentafusido (3-100 mg/día) se administra mediante infusión s.c. continua o mediante inyección junto con el efavirenz y 2 PI a pacientes positivos de VIH-1, reacios a una terapia de combinación triple; es preferido el uso de 100 mg/día. El Yissum Project nº 11607, es una proteína sintética basada en la proteína Vif del VIH-1. La ribavirina, la 1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, se describe en la patente US-4,211,771.

30 El término “terapia anti-VIH-1” empleado en la presente indica cualquier fármaco anti-VIH-1 de utilidad probada en el tratamiento de infecciones de VIH-1 del hombre, a título individual o bien como parte de terapias de combinación multifármaco, en especial las terapias triple y cuádruple de tipo HAART. HAART significa terapia antirretrovírica muy activa. Los ejemplos de terapias anti-VIH-1 útiles conocidas incluyen, pero no se limitan a terapias de combinación multifármaco, por ejemplo (i) por lo menos tres fármacos anti-VIH-1 elegidos entre dos NRTI, un PI, un segundo PI y un NNRTI; y (ii) por lo menos dos fármacos anti-VIH-1 elegidos entre los NNRTI y los PI. Los ejemplos de terapias HAART de combinación multifármaco idóneas incluyen: (a) terapias de combinación triple, por ejemplo dos NRTI y un PI; o (b) dos NRTI y un NNRTI; y (c) terapias de combinación cuádruple, por ejemplo dos NRTI, un PI y un segundo PI o un NNRTI. En el tratamiento de pacientes novatos es preferible empezar el tratamiento anti-VIH-1 con una terapia de combinación triple; es preferido el uso de dos NRTI y un PI, a menos que exista intolerancia a los PI. Es esencial que haya una buena tolerancia a los fármacos. Deberá hacerse un seguimiento de los niveles de CD4⁺ y VIH-1-RNA en plasma cada 3-6 meses. Si la carga vírica se mantiene estable (plana), entonces podrá añadirse un cuarto fármaco, p.ej., un PI o un NNRTI. Los médicos están buscando constantemente un regimen de fármaco mejorado y si bien pueden diferir los fármacos exactos, HAART se refiere al uso de combinaciones de multifármacos de compuestos anti-VIH.

35 Las abreviaturas empleadas en esta solicitud son las siguientes: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-bis-isobutironitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), atmósferas (atm), cromatografía de líquidos de alta eficacia (o presión) (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), metilo (Me), tert-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo

(MeCN), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), 1-clorhidrato de la (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), bencilo (Bn), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxicarbonilo (cbz o Z), punto de fusión (p.f.), carbonil-diimidazol (CDI), MeSO₂- (mesilo o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (EM), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), éter de metilo y t-butilo (MTBE), dibencilidenoacetona (Dbal), N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (DCC), dicromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), fenilo (Ph), azodicarboxilato di-isopropilo (DIAD), libras por pulgada cuadrada (psi), dietil-isopropilamina (DEIPA), piridina (pir), hidruro de di-isobutilaluminio (DIBAL-H), temperatura ambiente (T.A.), N,N-dimetil-acetamida (DMA), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et₃N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF₃SO₂- (Tf), sulfóxido de dimetilo (DMSO), ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía de capa fina (CCF), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo (Et₂O), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), etilo (Et), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), isopropilo (*i*-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura convencional incluye los prefijos normal (n), iso (*i*-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo, que tienen sus significados habituales cuando se aplican al resto alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

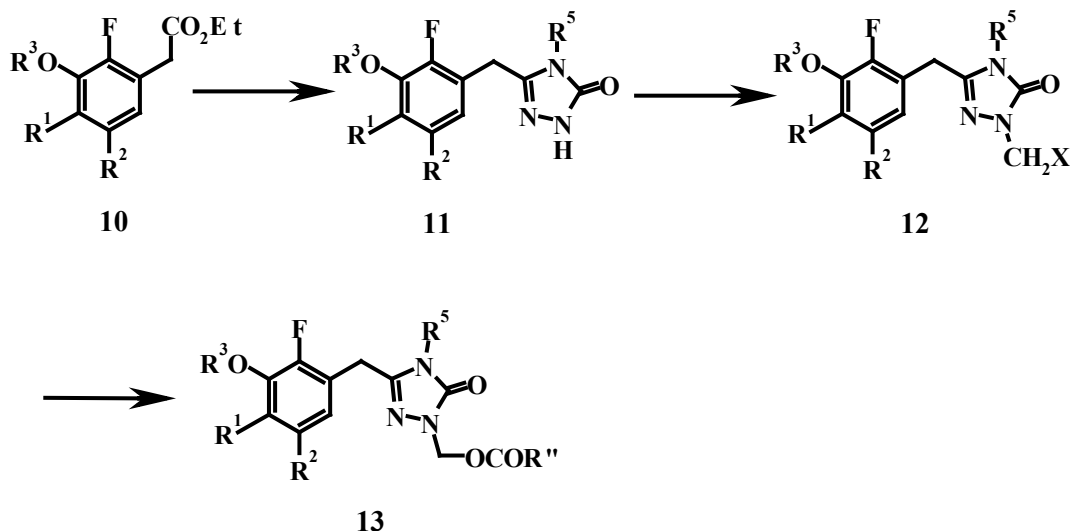
Los ejemplos de compuestos representativos, contemplados por la presente invención y dentro del alcance de la invención se recogen en la tabla 1. Los compuestos de la tabla 1 y los ejemplos representativos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una comprensión más clara y una práctica más fácil de la presente invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino como ejemplos meramente ilustrativos y representativos de la misma.

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera alguna discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a dicha estructura, se dará prioridad a la estructura representada.

Tabla 1					
	R ¹	R ⁴	R ⁶	p.f.	EM
I-1	Cl	CH ₂ OH	Cl	145,8-149,5	
I-2	Cl	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	Cl	136,6-141,9	
I-3	Cl	CH ₂ OH	CN	158,9-162,2	
I-4	Cl	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CN	141,6-143,3	
I-5	Cl	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CHF ₂	150,5-151,1	537 (M-H)
I-6	Cl	CH ₂ OH	CHF ₂		440 (M+H)
I-7	Me	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CHF ₂	139,2-140,5	519 (M+H)
I-8	Me	CH ₂ OH	CHF ₂		419 (M+H)
I-9	Br	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CHF ₂	156,7-158	
I-10	Br	CH ₂ OH	CHF ₂		483,3 (M+H) ⁺
I-11	Et	CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CHF ₂	152,2-153,5	
I-12	Cl	CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	Cl	72,9-74	464 (M-H)

Los compuestos de la presente invención se obtienen a partir de compuestos ácido 3-ariloxi-fenilacético 10 mediante un proceso multi-paso (ESQUEMA 1) que consiste en elaborar la triazolona 11, introducir un sustituyente hidroximetilo sobre el nitrógeno 12 (X = OH) y acilar el aducto hidroximetilo 13. Una variante de este procedimiento general implica la conversión intermedia del compuesto 12 (X = OH) en el correspondiente compuesto clorometilo 12 (X = Cl) que se somete a un desplazamiento nucleófilo, asistido por el ion de plata (I), con un ácido carboxílico (ver ejemplo 6).

ESQUEMA 1

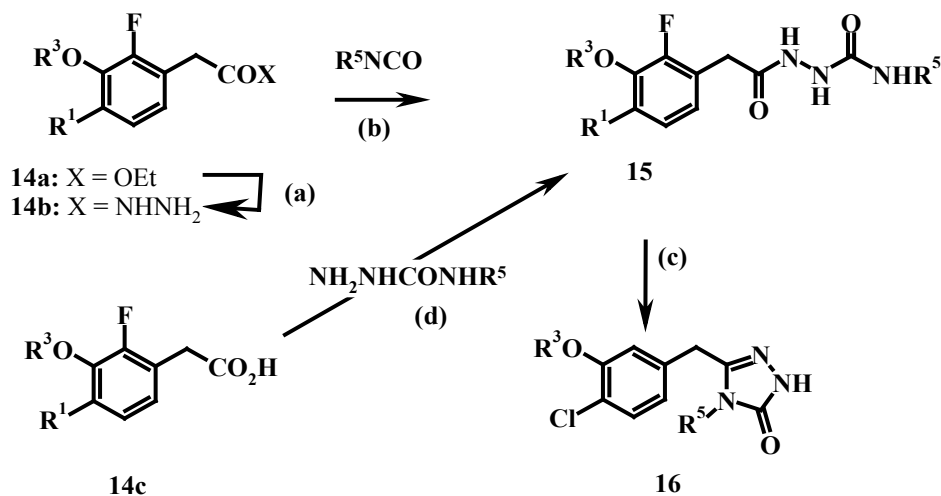


Se ponen en contacto los compuestos triazolona 11 con formaldehído para obtener los correspondientes compuestos hidroximetilo 12. Los aductos se representan en forma de aductos N-hidroximetilo, mientras que una triazolona, de forma similar a una amida, es un nucleófilo ambivalente y en principio el formaldehído puede reaccionar con el átomo de nitrógeno o con el átomo de oxígeno del carbonilo adyacente. La proporción entre los productos derivados de nucleófilos ambivalentes está influenciada a menudo por factores sutiles y tanto los compuestos N-hidroximetilo como los O-hidroximetilo están contemplados dentro del alcance de la invención. La acilación del compuesto 12 (X = OH) proporciona los ésteres 13 (R'' = (CH₂)₂CO₂H).

La acilación se lleva a cabo de modo conveniente poniendo en contacto el compuesto 12 (X = OH) con un haluro de acilo o un anhídrido de ácido, en un disolvente del tipo DCM, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, THF, dioxano, benceno, tolueno, MeCN, DMF, opcionalmente en presencia de una base inorgánica u orgánica (p.ej. trietilamina, DIPEA, DMAP o piridina) a temperaturas comprendidas entre -20 y 200° C, pero con preferencia a temperaturas entre -10 y 80° C, obteniéndose el compuesto 6 (Y = alquilo o heteroarilo). La acilación puede llevarse también a cabo con el ácido libre en presencia de un agente activador de ácido o de un agente deshidratante, p.ej. cloroformiato de isobutilo, TMS-Cl, DCC, DCC/N-hidroxisuccinimida o HOBT, CDI, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio/MMM, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio/DIPEA, N,N'-tionildiimidazol o (C₆H₅)₃P/CCl₄, a temperaturas entre -20 y 200° C, con preferencia a temperaturas entre -10 y 80° C (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Nueva York 1992, 392-398; J. Mulzer, *Synthesis of Esters, Activated Esters & Lactones*, en: *Comprehensive Organic Synthesis*, E. Winterfeldt, coord., vol. 6, Pergamon Press, Oxford 1991, pp. 324-340).

Las 2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-onas 16 utilizadas para obtener los compuestos de la presente invención se obtienen por ciclación de un derivado N'-acil-N-carbamoihidrazida de la fórmula 15. Las hidrazidas requeridas se obtienen poniendo en contacto una acilhidrazona 14b con un isocianato de alquilo. Como alternativa se condensan ácidos fenilacéticos sustituidos 14c con una 4-alquil-semicarbazida en presencia de un grupo activador de ácido carboxílico. Los métodos de activación y adición eficaces de ácidos carboxílicos con compuestos amina se han refinado y optimizado en gran manera (véase p.ej., M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, editorial Springer Verlag, Nueva York 1993; P. Lloyd-Williams y F. Albericio, *Chemical Methods for the Synthesis of Peptides and Proteins*, CRC Press, Boca Raton, FL 1997). Se ciclan las N'-acil-N-carbamoihidrazidas 15 para obtener las triazolonas 16 por tratamiento con KOH metanólico o tert-butóxido potásico en tert-butanol.

ESQUEMA 2



(a) NH_2NH_2 , EtOH; (b) R^5NCO , THF; (c) KOH, MeOH
o *tert*-butóxido patásico; (d) DCC

Ya se han descrito compuestos ácido 3-fenoxi-fenil-acético 14a y 14c que son productos intermedios útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención (J. Dunn y col., publicación U.S. 20040192704, Publicación U.S. 20040198736 y solicitud U.S. no provisional, registrada con fecha 22 de marzo de 2005). Estas solicitudes se incorporan a la presente como referencias en su totalidad.

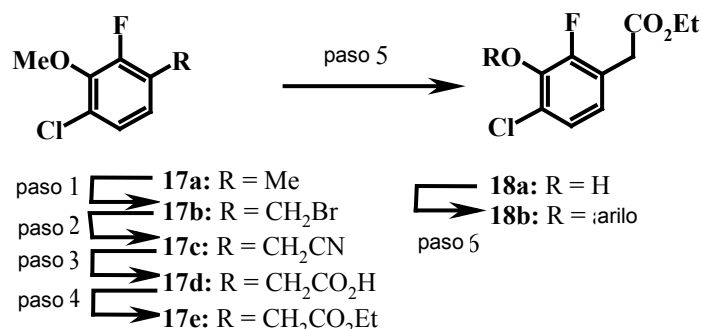
Los compuestos de la presente invención contienen éteres de biarilo y la obtención de éteres de diarilo ha sido objeto de revisión (J. S. Sawyer, Recent Advances in Diaryl Ether Synthesis, *Tetrahedron* **56**, 5045-5065, 2000). La introducción del éter arilo puede efectuarse a menudo por desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ directo sobre un anillo aromático sustituido con un grupo saliente y sustituyentes electronegativos. Se sabe que los compuestos aromáticos fluorados con sustituyentes electronegativos son sensibles al ataque nucleofílico de nucleófilos suaves. Los sustituyentes flúor son por lo general mucho más lábiles que otros sustituyentes halógeno. Los nucleófilos duros, por ejemplo el agua y el hidróxido, no consiguen desplazar al fluoruro, mientras que los nucleófilos suaves, como los fenoles, imidazoles, aminas, tioles y algunas amidas, sufren reacciones de desplazamiento fácil incluso a temperatura ambiente (D. Boger y col., *Biorg. Med. Chem. Lett.* **10**, 1471-75, 2000; F. Ferrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group*, VCH Publishers, Nueva York, NY 1991). Los fenoles, tipificados en los compuestos 6b y 12a, pueden tratarse con compuestos arilo fluorados oportunamente sustituidos para obtener los éteres de diarilo (ver más abajo).

Los éteres de arilo pueden obtenerse también de forma eficaz por condensación catalizada con $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ de ácidos benceno-borónicos sustituidos y fenoles (D. A. Evans y col., *Tetrahedron Lett.* **39**, 2937-2940, 1998 y D. M. T. Chan y col., *Tetrahedron Lett.* **39**, 2933-2936, 1998). Esta metodología puede adaptarse también a los fenoles, por ejemplo 6b y 12a. Existe una gran disponibilidad de ácidos benceno-borónicos provistos de una gran variedad de sustituyentes.

Como alternativa se han descrito también variaciones de la síntesis de éteres de diarilo de Ullmann con sales de $\text{Cu}(\text{I})$ (J.-F. Marcoux y col., *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 10539-540, 1997; E. Buck y col., *Org. Lett.* **4**(9), 1623-1626, 2002) o procedimientos de adición catalizada con paladio (G. Mann y col., *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 3224-3225, 1999). Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que el procedimiento óptimo variará en función de la naturaleza y de la posición de los sustituyentes de los anillos arilo que van a sufrir la reacción y sabrán encontrar las condiciones adecuadas para tal adición sin necesidad de experimentos inútiles.

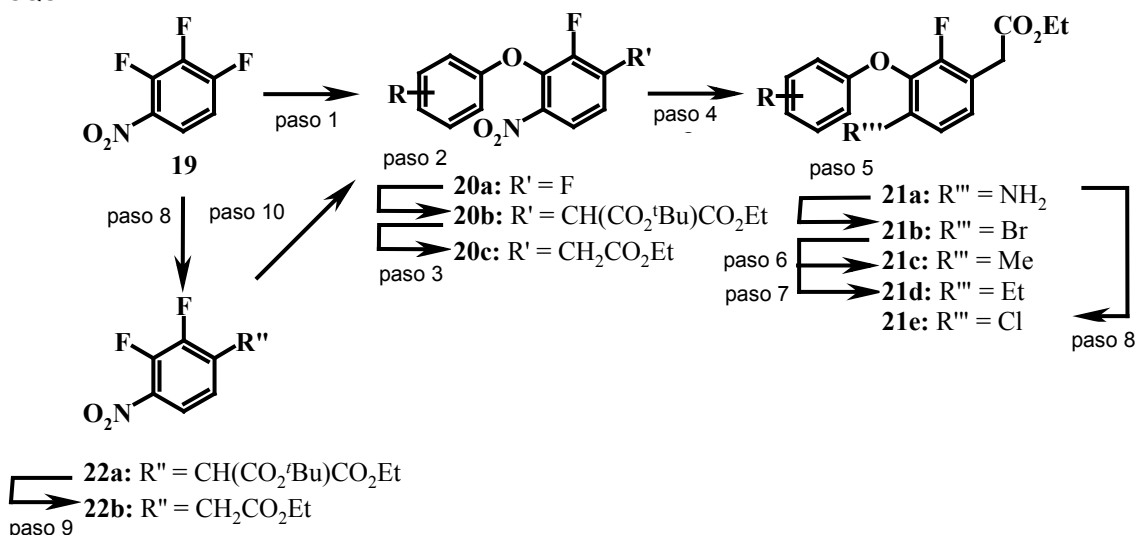
Pueden obtenerse los compuestos 4-cloro-2-fluor-3-fenoxi-fenilacético (ESQUEMA 3) partiendo del 1-cloro-3-fluor-2-metoxi-4-metilbenceno (17a) aplicando la secuencia (17a-17c) que consta de la bromación bencílica con NBS y AIBN, el desplazamiento con cianuro, la hidrólisis del nitrilo y la esterificación del ácido carboxílico. La desmetilación del éter permite obtener el fenol 18a que puede utilizarse para introducir el éter de biarilo mediante un desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de un sustituyente flúor de un benceno oportunamente sustituido (p.ej. el 5-fluorisofalónitrilo) o por adición con un ácido bencenoborónico sustituido en las condiciones de la reacción de Suzuki.

ESQUEMA 3



La síntesis de compuestos sustituidos por flúor en posición 2 puede llevarse a cabo partiendo del 1,2,3-trifluor-4-nitro-benceno (19). Por tratamiento de 19 con un fenolato de metal alcalino se puede lograr el desplazamiento del grupo 3-flúor con buena regioselectividad, obteniéndose el compuesto 20a (ESQUEMA 4). Por tratamiento de 20a con el carbanión formado por desprotonación del malonato de tert-butilo y etilo se logra la introducción regioselectiva de un éster malónico (20b), que se somete a hidrólisis catalizada por ácido del éster tert-butilo y a descarboxilación para obtener el compuesto 20c. Después de la introducción de los restos fenoxi y ácido acético se puede convertir el grupo nitro en otros sustituyentes de la posición 4. La reducción del sustituyente nitro permite obtener el compuesto 21a que se somete a las condiciones de la reacción de Sandmeyer para introducir un sustituyente bromo 21b o cloro 21e. A continuación puede hacerse reaccionar el sustituyente bromo con un dialquil-cinc (la reacción de Negishi), para obtener los compuestos ácido 4-alkil-3-arioxi-2-fluor-fenilacético ejemplificados en los compuestos 21c y 21d.

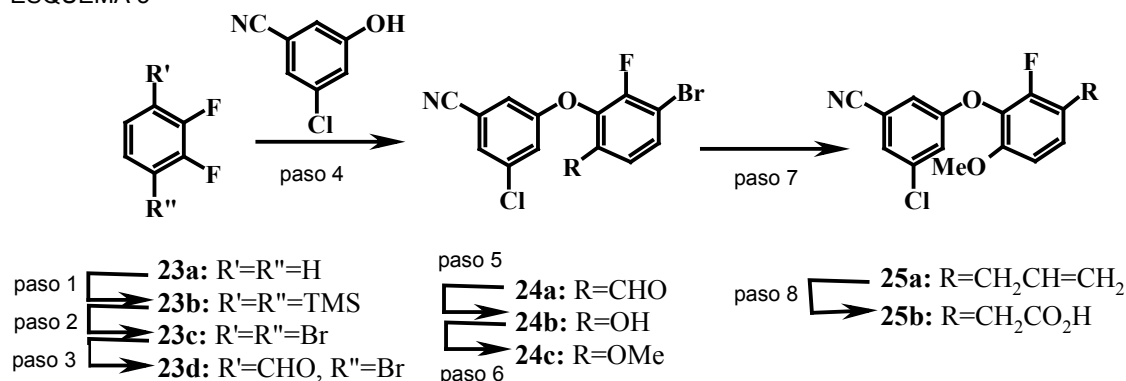
ESQUEMA 4



Como alternativa, la reacción del éster mixto de ácido malónico con tert-butilo y con etilo proporciona una mezcla de aductos regioisómeros, en la que predomina el desplazamiento del flúor de la posición 1, compuesto 22a. La proporción de isómeros 1:3 es aproximada 2:1 y los isómeros se separan de modo conveniente por cromatografía a través de gel de sílice. Por hidrólisis y descarboxilación de 22a se obtiene el ácido fenilacético 22b que es un sustrato eficaz para la introducción del éter de arilo mediante un segundo desplazamiento S_NAr y reemplazo del grupo nitro mediante una reacción química del tipo Sandmeyer.

Se obtienen los compuestos ácido 4-alkoxi-2-fluor-3-fenoxifenilacético a partir del o-difluorobenceno (ESQUEMA 5). Se trata una mezcla de orto-difluorobenceno (23a) y cloruro de trimetilsililo con butil-litio para obtener el 2,3-difluor-1,4-bis-trimetilsilanil-benceno (23b) que se broma para obtener el compuesto 23c. La monometalación selectiva del 23c con un complejo de cloruro de isopropil-magnesio y cloruro de litio y el tratamiento del compuesto organomagnésico con DMF permite obtener el 23d. La reacción del 23d con un fenol en presencia de K₂CO₃ provoca el desplazamiento del átomo de flúor adyacente al aldehído, obteniéndose el compuesto 24a. Se somete el aldehído a una oxidación de Baeyer-Villiger con ácido trifluorperacético que sufre una hidrólisis concomitante que permite obtener el fenol 24b que se alquila con Cs₂CO₃ e yoduro de metilo, obteniéndose el compuesto análogo sustituido por metoxi 24c. Por metalación del sustituyente bromo restante con iso-PrMgCl/LiI/THF y alilación del reactivo de Grignard resultante se obtiene el compuesto 25a que se rompe por oxidación con NaIO₄/Ru(III)Cl₃ para obtener el ácido fenilacético 25b.

ESQUEMA 5



5 Los ésteres de ácido fenilacético así obtenidos se convierten en las triazolonas correspondientes del modo descrito anteriormente.

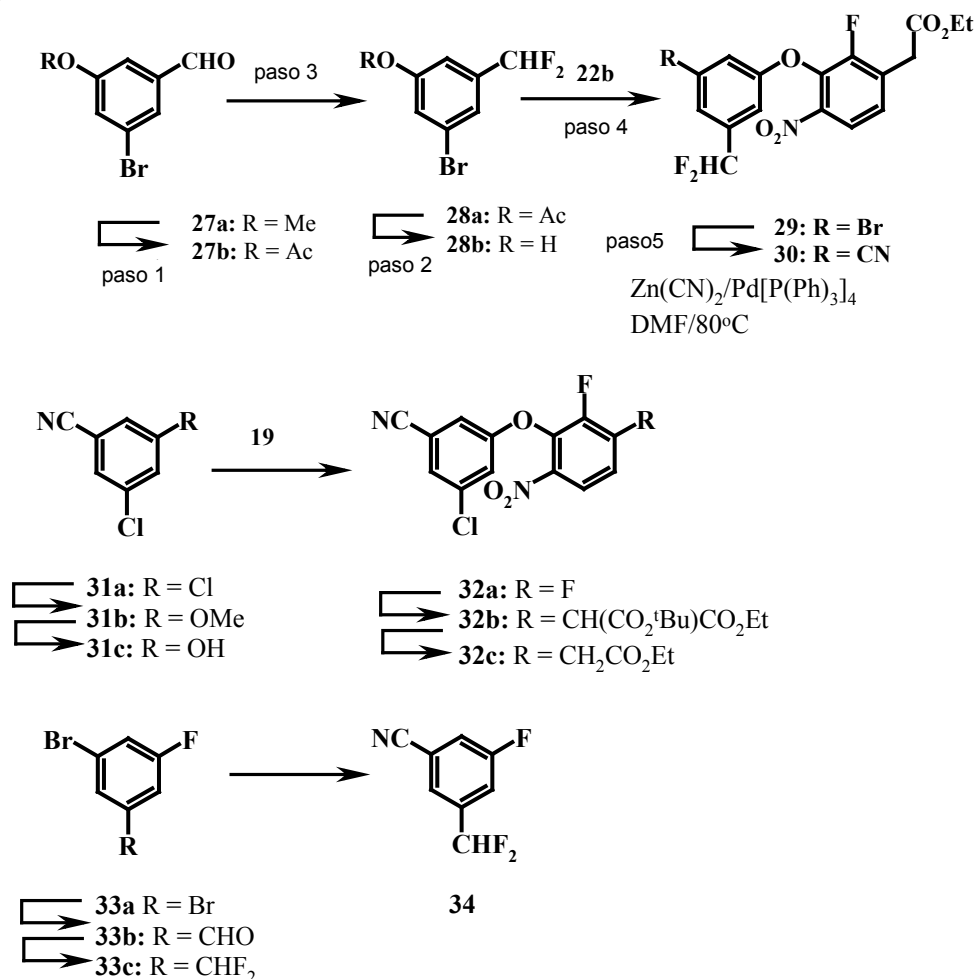
10 Los fluoruros de arilo útiles, por ejemplo el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo, el 1-bromo-3-cloro-5-fluor-benceno, el 5-fluor-isoftalonitrilo y el 3,5-dibromo-fluor-benceno, son productos comerciales o pueden obtenerse fácilmente a partir de los productos previos de síntesis que sean productos comerciales. Se obtiene el 3-difluorometil-5-fluor-benzonitrilo (34) por monometalación del 1,3-dibromo-5-fluor-benceno (33a) y tratamiento del producto intermedio aril-litio con DMF y fluorando el benzaldehído resultante (33b) con DAST, para obtener el compuesto 33c. Pueden introducirse sustituyentes cianuro en un anillo aromático por desplazamiento catalizado por Zn(CN)₂/paladio de un halógeno por el cianuro, que puede llevarse a cabo ya sea después de la formación del éter de biarilo, ya sea sobre el producto previo halogenado (ESQUEMA 6) antes de la formación del éter. El desplazamiento del sustituyente bromo con cianuro de cinc permite obtener el compuesto 34. Estos compuestos fluorados son idóneos para la condensación con un sustituyente fenólico del fragmento ácido fenilacético. Los fenoles útiles para la condensación con 19 ó 22b son fácilmente obtenibles. El 3-bromo-5-difluorometil-fenol (28b) puede obtenerse por fluoración del 3-acetoxi-5-bromo-benzaldehído (27b) con DAST. Opcionalmente puede efectuarse el desplazamiento de los sustituyentes bromo por cianuro ya sea antes, ya sea después de la formación del éter de biarilo. De este modo, por tratamiento de 29 con Zn(CN)₂ y Pd(Ph₃P)₄(0) se obtiene el compuesto 30. El 3,5-dibromofenol es un producto comercial y el desplazamiento catalizado con paladio de ambos átomos de bromo por cianuro permite obtener el 5-hidroxi-isoftalonitrilo. Se obtiene el 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo (31c) a partir del 3,5-diclorobenzonitrilo por un desplazamiento S_NAr con metóxido sódico y rotura del éter de metilo resultante 31b. Por condensación de 31b con 19 se introducen los sustituyentes 3-cloro-5-ciano-fenoxi en el ácido fenilacético que contiene un sustituyente 4-nitro con vistas a la posterior modificación de la posición 4. De forma similar puede condensarse el 3-bromo-5-cloro-fenol con el compuesto 22b que se convierte posteriormente en el 32c.

15

20

25

ESQUEMA 6



DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para la administración oral y de excipientes. La administración oral puede realizarse en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, incluida la administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente intensificador de penetración), bucal, nasal, por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosificación diaria, que puede ajustarse en función del grado de dolor y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.

15 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden incorporarse a las formas de las composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación. Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación pueden estar formadas por ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formulas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, acorde con el intervalo de dosis diarias que se pretende aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación persistente o de líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contendrá del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" se pretende que incluya tanto las formulaciones sólidas como las líquidas del compuesto activo y el experto en la materia comprenderá fácilmente que el ingrediente activo puede presentarse en diferentes preparaciones en función del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

El término “excipiente” utilizado en esta descripción se refiere a un compuesto que es útil para fabricar una composición farmacéutica, es seguro en general, no tóxico y no presenta efectos molestos en sentido biológico ni en otros sentidos e incluye los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano. El término “excipiente” utilizado en esta descripción incluye tanto un excipiente como varios excipientes.

La frase “farmacéuticamente aceptable” empleada en esta descripción significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido para el uso farmacéutico humano.

Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un ingrediente activo puede conferir también, inicialmente, una propiedad farmacocinética deseable para el ingrediente activo, que está ausente de la forma no sal, y que puede afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente activo en lo que respecta a su actividad en el cuerpo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa a sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo 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-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido existente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión aluminio; o se coordina con una base orgánica, por ejemplo la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se da por supuesto que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos), definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, tabletas, píldoras, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede ser una o varias sustancias que pueden actuar además como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En los polvos, el excipiente es por lo general un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene la necesaria capacidad de aglutinación, en proporciones idóneas, y compactado en la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen, pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, un cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y 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.

Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Estas últimas incluyen aquellas preparaciones de forma sólida que se convierten en preparaciones de forma líquida poco antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsiones, por ejemplo la lecitina, el monooleato de sorbitan o la acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales y sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas unitarias de dosificación en ampollas, jeringuillas preenvasadas, recipientes de infusión de volumen pequeño o contenedores multidosis, que llevan añadido el conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos y no acuosos incluyen el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener auxiliares de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución que se reconstituye antes del uso con un vehículo idóneo, p.ej. agua esterilizada y libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, coordinado por E. W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un farmacéutico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de esta especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía de administración particular sin convertir en inestables las composiciones de la presente invención y sin mermar su actividad terapéutica.

La modificación de los compuestos presentes para conferirles una mayor solubilidad en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de la sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Forma parte también de la habilidad técnica habitual la modificación de la vía de administración y del régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de regular la farmacocinética de los compuestos presentes para obtener de ellos el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” utilizado en esta descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales de cada caso particular. Que la dosificación pueda variar dentro de amplios límites dependerá de numerosos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, de otros medicamentos con los que se esté tratando al paciente, de la vía y forma de administración y de las preferencias y de la experiencia del facultativo médico que atiende al paciente. Para la administración oral podría ser apropiada una dosis diaria comprendida entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal al día en caso de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, la preferida en especial se sitúa entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y la preferida en forma muy especial entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis se situará entre 7 mg y 0,7 g por día. La dosificación diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede subdividirse en varias dosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis en pequeñas cantidades, hasta alcanzar el efecto óptimo en un paciente individual. El experto en tratar las enfermedades descritas en esta solicitud será capaz, sin necesidad de una experimentación superflua y sobre la base de sus conocimientos personales, de su experiencia y de las enseñanzas de esta solicitud, de hallar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

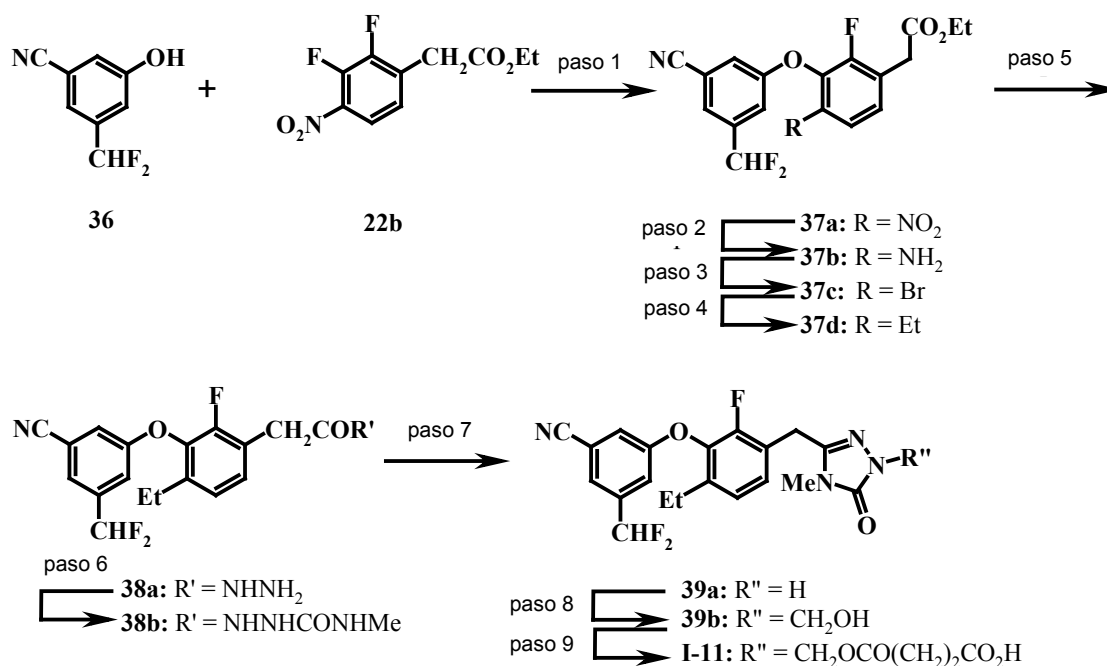
En formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o una sal del mismo puede administrarse en combinación con otro agente antivírico, por ejemplo un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, otro inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la proteasa del VIH. Cuando se administra el compuesto activo o su derivado o su sal en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede resultar mayor, que la del compuesto original. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, tal administración puede ser concurrente o sucesiva con respecto a la de los derivados nucleósidos. La “administración concurrente” utilizada en esta descripción incluye por tanto la administración de los agentes al mismo tiempo o en tiempos diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede efectuarse mediante una formulación única que contenga dos o más ingredientes activos o mediante una administración esencialmente simultánea de dos o varias formas de dosificación con un agente activo único.

Se da por supuesto que las referencias actuales al tratamiento se extienden a la profilaxis y también al tratamiento de estados patológicos actuales y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de los humanos y el de otros animales. Además, el tratamiento de una infección de VIH, utilizado en esta descripción, incluye además el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado con o mediado por una infección de VIH o los síntomas clínicos de los mismos.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas unitarias de dosificación. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada, dicho envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o en ampollas. La forma unitaria de dosificación puede ser además una cápsula, una tableta, un sello, una pastilla o puede ser el número adecuado de estas presentaciones en forma envasada.

Ejemplo 1

Succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}



paso 1 - En un matraz de fondo redondo, secado en estufa, se introducen el compuesto 36 (9,07 g, 54 mmoles) y THF seco (90 ml). Se enfría la solución a 0° C en atmósfera de nitrógeno y se le añade lentamente, durante varios minutos, el tert-butoxido sódico (5,27 g, 55 mmoles). Se agita la solución amarilla transparente a 0° C durante 10 minutos. En otro matraz de fondo redondo, secado en estufa, se introduce en atmósfera de nitrógeno el compuesto 22b (13,148 g, 54 mmoles) y se le añade THF seco (90 ml). Se añade esta solución a la solución de fenolato sódico mantenida a 0° C mediante una jeringuilla durante 10 min. Después de agitar a T.A. durante una noche se vierte lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa fría, saturada de KHSO₄ (100 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (2x200 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (100 ml). Se seca la solución (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se recrystaliza el producto en bruto disolviéndolo en Et₂O caliente (100 ml), añadiendo hexano (50 ml) y almacenándolo en frigorífico durante varias horas. Se filtra el precipitado, obteniéndose 13 g de un sólido marrón. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 10 g del compuesto 37a en forma de sólido amarillo. Se reúne el producto con el precipitado y se recrystaliza la mezcla en condiciones similares a las descritas antes, obteniéndose 20 g (94%) del 37a en forma de sólido blanco.

paso 2 - En un matraz de fondo redondo se reúnen el éter de bis-arilo 37a (16,36 g, 41,5 mmoles), hierro (9,732 g, 174 mmoles) y NH₄Cl (9,322 g, 174 mmoles) y se suspenden en EtOH (70 ml) y agua (70 ml). Se calienta la suspensión a reflujo durante 2,5 h, se enfría a T.A. y se filtra a través de CELITE®. Se lava repetidamente la torta de CELITE con EtOAc. Se reúnen los líquidos filtrados y se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 14,2 g (93%) del 37b en forma de sólido blanco.

paso 3 - En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introducen el Cu(II)Br₂ (2,62 g, 11,7 mmoles) y el LiBr (3,052 g, 35,2 mmoles). Se hace borbotear argón seco a través de la mezcla durante 20 min. Se añade el MeCN (150 ml) y se agita a 50° C durante 20 min hasta que se dispersan finamente las partículas sólidas. A la suspensión se le añade el nitrito de tert-butilo y se prosigue la agitación durante 5 min, después se añade en una sola porción una solución del 37b (4,27 g, 11,72 mmoles) en MeCN (40 ml). Se agita la mezcla resultante a 70° C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se interrumpe la reacción añadiendo una solución de HBr al 5% en agua (10 ml). Se diluye la solución con EtOAc (200 ml) y se lava con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 2,6 g (52%) del compuesto 37c en forma de sólido blanco.

paso 4 - En un matraz de fondo redondo, secado en estufa, se introducen el bromuro 37c (3,0 g, 7 mmoles) y el Pd(dppf)CH₂Cl₂ (572 mg, 0,7 mmoles). Se hace borbotear argón a través de la mezcla durante 15 min. Al sólido se le añade THF seco (35 ml), dimetilaminoetanol (0,14 ml, 1,4 mmoles) y dietil-cinc (solución 1,1 M en tolueno, 12,7 ml, 14 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 65° C durante 10 min, después se enfría a 50° C. Pasada 1 h se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se vierte sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (150 ml) y seguidamente se lava la fase orgánica con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 2,3 g (90%) del compuesto 37d en forma de sólido blanco.

paso 5 - En un matraz de 100 ml de fondo redondo se introducen el 37d (3,3 g, 8,75 mmoles) y EtOH (25 ml). Se añade la hidrazina anhidra (4,12 ml, 131 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h. Se enfría la solución a T.A. y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM. Se recristaliza el producto en EtOH caliente, obteniéndose 3,0 g (94%) de 38a en forma de sólido blanco.

paso 6 - En un matraz de 250 ml de fondo redondo que contiene una solución del 38a (3,0 g, 8,26 mmoles) y THF anhidro (40 ml) se introduce en atmósfera de nitrógeno el isocianato de metilo (7,26 ml, 12,9 mmoles) en una sola porción. Se agita la solución resultante a T.A. durante 4 h y se concentra, obteniéndose 3,45 g de 38b (99%) en forma de sólido ligeramente amarillo que se utiliza seguidamente sin más purificación.

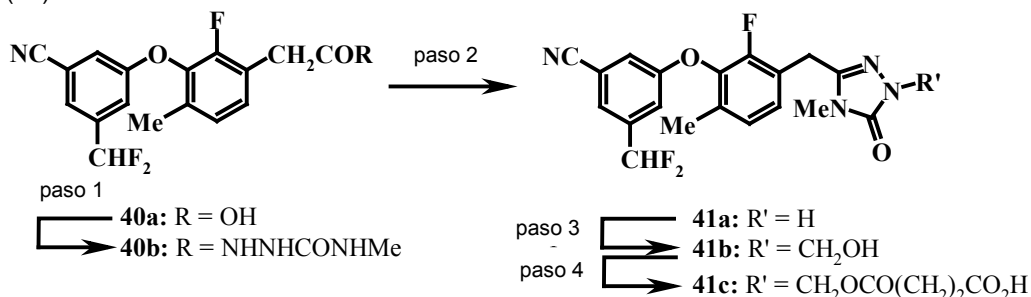
paso 7 - En un matraz de fondo redondo se introducen en atmósfera de nitrógeno el 38b (3,4 g, 8 mmoles) y el tert-butanol (80 ml). A esta solución se le añade tert-butóxido potásico (91 mg, 0,8 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 24, 36 y 48 h se añade tert-butóxido potásico adicional (cada adición es de 46 mg, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 60 h, se deja enfriar a T.A. y se diluye con EtOAc (150 ml). Se lava la fase orgánica con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Seguidamente se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM, de este modo se obtiene un sólido que se recristaliza en EtOAc caliente (50 ml) y hexanos (50 ml), obteniéndose 1,85 g (56%) de 39a en forma de sólido blanco (56%).

paso 8 - En un matraz de 100 ml de fondo redondo, que contiene la triazolinona 39a (1,75 g, 4,3 mmoles) y MeOH (20 ml), se introduce formaldehído (al 37% en agua, 14,1 ml, 174 mmoles) en una sola porción. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo a 90° C durante 1 h, se enfría y se concentra con vacío para eliminar el MeOH. Se extrae el producto dos veces con DCM (2x100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Seguidamente se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM. A continuación se recristaliza el producto recuperado en EtOAc caliente (30 ml) y hexanos (30 ml), obteniéndose 1,85 g (98%) de 39b en forma de sólido blanco.

paso 9 - En un matraz de 100 ml y fondo redondo se introducen la triazolinona 39b (1,85 g, 4,3 mmoles), la DMAP (26 mg, 0,21 mmoles) y anhídrido succínico (471 mg, 4,70 mmoles). Se añaden DCM (25 ml) y DIPEA (0,82 ml, 4,70 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 2 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrae dos veces con diclorometano (75 ml cada vez). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se recristaliza el producto en bruto en EtOH caliente (50 ml), obteniéndose 2,07 g (91%) del compuesto I-11 en forma de sólido blanco (91%).

Ejemplo 2

Succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} (I-7)



Se obtiene el [3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetato de etilo (**40**, R = OEt) del modo descrito en el ejemplo 1, excepto en el paso 4, en el que se sustituye el Et₂Zn por el Me₂Zn. El éster de etilo se hidroliza con LiOH y EtOH, obteniéndose el compuesto **40a**.

paso 1 - En un matraz de 100 ml y fondo redondo, secado en estufa, mantenido en atmósfera de N₂ se introducen el compuesto **40a** (1,14 g, 3,4 mmoles), metil-semicarbazida (318 mg, 3,57 mmoles) y MeCN (65 ml). Se añade una solución de DCC y MeCN anhidro (20 ml) y se agita la solución durante una noche. Al día siguiente se añaden más metil-semicarbazida (40 mg, 0,46 mmoles) y DCC (105 mg, 0,46 mmoles). Pasadas 3 h más se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM, de este modo se obtiene 1,0 g (76%) de **40b** en forma de sólido blanco.

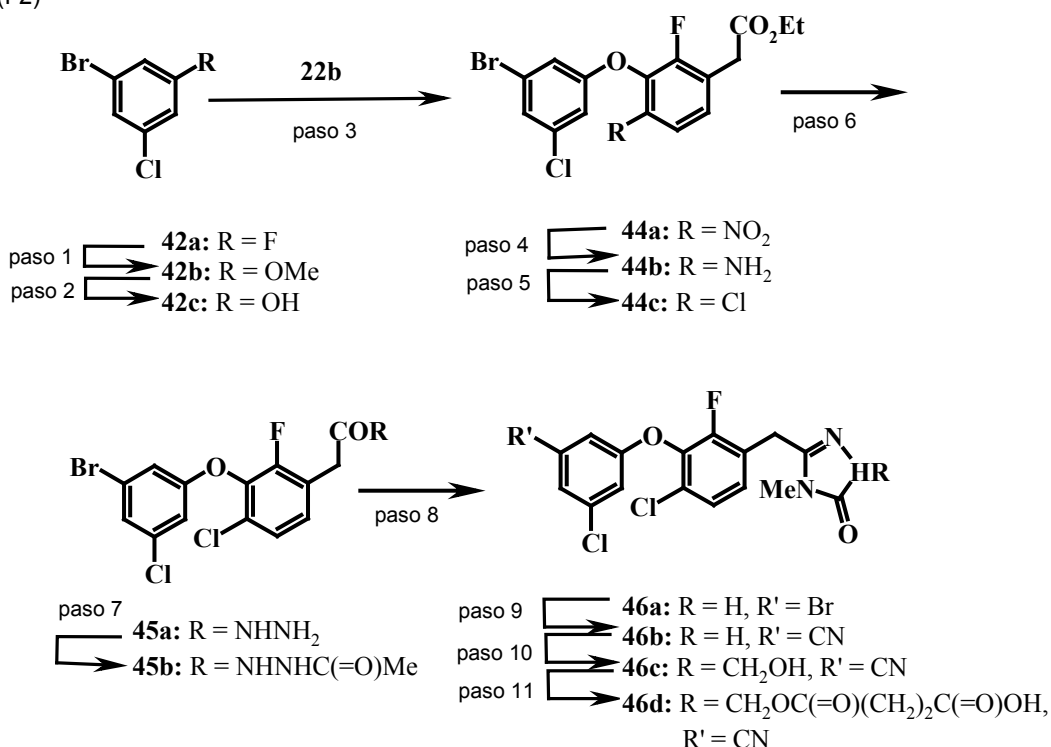
paso 2 - A una solución de **40b** (2,0 g, 4,9 mmoles) y tert-butanol (49 ml) en atmósfera de nitrógeno se añade el tert-butóxido potásico (55 mg, 0,49 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Pasadas 24 h se añade más tert-butóxido potásico (55 mg, 0,49 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 48 h, se enfría a T.A. y se diluye con EtOAc (150 ml). Se lava la solución con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se recristaliza el producto en bruto en EtOAc (50 ml) y hexanos (50 ml), obteniéndose 1,60 g (84%) de **41a** en forma de sólido blanco.

paso 3 - A una solución de 41a (1,68 g, 4,3 mmoles) y MeOH (86 ml) se le añade CH₂O (al 37% en agua, 2,6 ml, 87 mmoles) en una sola porción. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 11 h y se concentra con vacío para eliminar el metanol. Se recristaliza el alcohol en bruto en H₂O (50 ml), obteniéndose 1,45 g (77%) del compuesto 41b en forma de sólido blanco.

paso 4 - Se introducen en un matraz el compuesto 41b (1,358 g, 3,25 mmoles), la DMAP (20 mg, 0,16 mmoles) y anhídrido succínico (357 mg, 3,57 mmoles) y se les añaden DCM (31 ml) y DIPEA (0,622 ml, 3,57 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 2 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 M de HCl (50 ml) y se extrae con DCM (2x75 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ (HOAc/EtOAc/hexanos), obteniéndose 1,30 g (77%) del compuesto I-7 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 3

Succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} (I-2)



pasos 1 y 2 - Se enfría a 0°C una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluor-benceno (42a, 55 g, 263 mmoles) y se trata con una solución de metóxido sódico al 25% en metanol (68 ml, 315 mmoles) y se calienta a 40°C durante 3 h. Se enfría la solución y se reparte entre agua (1 l) y una mezcla 1:1 de hexano/éter de dietilo (3 x 200 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (60 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se evaporan los disolventes con vacío, obteniéndose el compuesto 42b en forma de aceite (57,3 g, pureza: 92%, 238 mmoles). Se trata el éter 42b (43 g, 173 mmoles) con HOAc glacial (150 ml) y HBr al 48% en agua (100 ml) y se calienta a 120°C. Pasadas 40 h se eliminan los componentes volátiles por calentamiento a 80 °C y después se enfría a T.A. Se reparte el residuo entre agua (100 ml) y DCM (3 x 250 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O (50 ml), una solución acuosa de NaHCO₃ (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secan (MgSO₄). Se eliminan los disolventes, obteniéndose 23,3 g del compuesto 42c en forma de sólido gris.

paso 3 - A una solución de tert-butoxido sódico (4,2 g, 43,7 mmoles) y THF (180 ml) mantenida a T.A. en atmósfera de Ar se le añade una solución de 3-bromo-5-cloro-fenol (42c, 9,5 g, 45,7 mmoles) en THF (35 ml). Se mantiene la solución resultante a T.A. durante 15 min. Se enfría la solución a 0°C y durante 3 min se le añade la solución de 22b (10,2 g, 41,6 mmoles) en THF (20 ml). Se agita la mezcla de color púrpura a T.A. durante 3 h y después se vierte sobre una solución de NH₄Cl (150 ml) y se extrae con Et₂O (3 x 200 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa 0,5 M de NaOH (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se evaporan los volátiles, obteniéndose 16,2 g de [3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-2-fluor-4-nitro-fenil]-acetato de etilo (44a) en forma de sólido marrón.

pasos 4 y 5 - Se calienta a reflujo durante 4 h una suspensión del compuesto 44a (16,1 g, 37 mmoles), Fe en polvo (8,2 g, 148 mmoles, Fisher, depositado electrolíticamente) y NH₄Cl (8,0 g, 148 mmoles) en etanol absoluto (700 ml) y H₂O (180 ml). Se enfría la solución a T.A. y se filtra a través de CELITE[®]. Se lava la torta del filtro con cloroformo (2

x 150 ml). Se lava el líquido filtrado con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se seca (K₂CO₃), se filtra y se eliminan los volátiles, obteniéndose 14,0 g de [4-amino-3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (44b). Se disuelve la anilina 44b (9,7 g, 24,1 mmoles) en MeCN anhidro (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añade lentamente esta solución sobre una mezcla de nitrito de tert-butilo (7,1 ml, 60,3 mmoles, pureza: 90%) y CuCl₂ (6,5 g, 48,2 mmoles) que se ha obtenido en atmósfera de nitrógeno y se calienta a 50° C. Se mantiene la temperatura de la reacción a 50° C durante 15 min, se enfría a 0° C y se vierte sobre una solución acuosa de HCl al 5% (80 ml) y Et₂O (150 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 150 ml), se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan (MgSO₄), se filtran y se eliminan los componentes volátiles. Se purifica el aceite residual por cromatografía flash a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos (del 0% al 10% de EtOAc), obteniéndose 6,25 g de [4-cloro-3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (44c) en forma de aceite.

paso 6 - A una solución de 44c (8,8 g, 20,8 mmoles) y EtOH absoluto (130 ml) se le añade hidrazina monohidratada (4,0 ml, 83 mmoles) y se calienta la solución a reflujo. Pasadas 7 h se enfría la solución a T.A. y se eliminan los componentes volátiles. Se disuelve el residuo en agua (250 ml) y CHCl₃ caliente (400 ml) y EtOAc (200 ml) y se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 8,3 g del compuesto 45a en forma de polvo de color blanco mate.

pasos 7 y 8 - A una solución del 45a (8,3 g, 20,4 mmoles) en THF (150 ml) se le añade a T.A. el isocianato de metilo (1,5 g, 26,4 mmoles). Pasadas 5,5 h se eliminan los componentes volátiles, obteniéndose una masa imposible de agitar. Se resuspende el residuo en tolueno (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) y se eliminan de nuevo los componentes volátiles, obteniéndose la semicarbazona 45b (9,5 g, 20,4 mmoles) en forma de polvo de color blanco mate. Se trata una suspensión de 45b (1,9 g, 4,1 mmoles) en MeOH (80 ml) con metóxido sódico (solución 0,5 M en MeOH, 18 ml, 9 mmoles) y se calienta a reflujo durante 11 h, se enfría y se eliminan los componentes volátiles. Se reparte el residuo entre NH₄Cl acuoso y CHCl₃ (4 x 100 ml) y se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se filtra el producto en bruto a través de una columna de SiO₂ eluyendo con un gradiente (desde una mezcla 1:1 de CHCl₃:EtOAc hasta 100% de EtOAc hasta EtOH al 5% en EtOAc), obteniéndose 980 mg de 46a en forma de polvo blanco.

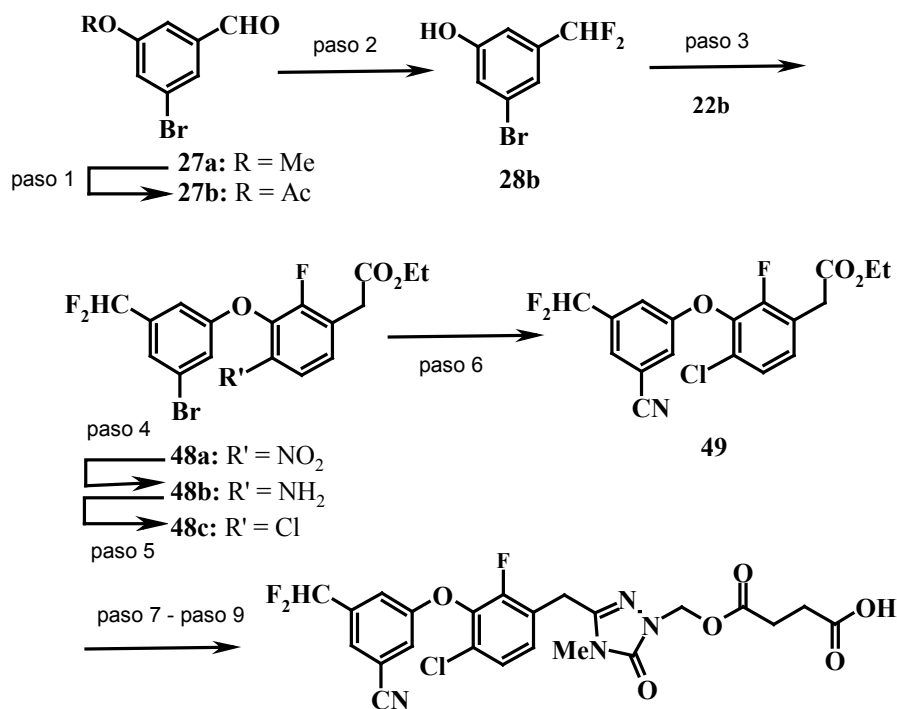
paso 9 - Se somete una solución de 46a (2,32 g, 5,2 mmoles) en DMF (60 ml) a un ciclo de borboteo de argón y vacío, tres veces. Se trata la solución desgasificada con Zn(CN)₂ (1,07 g, 9,1 mmoles) y (Ph₃P)₄P(0) (300 mg, 0,26 mmoles) y se somete de nuevo a un borboteo de argón y vacío al tiempo que se calienta a 95° C. Pasadas 16 h se eliminan los componentes volátiles y se reparte el residuo entre una solución de NH₄OH al 10 % y CHCl₃ (3 x 150 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se filtra el producto en bruto a través de una columna de SiO₂ eluyendo con un gradiente (desde una mezcla 1:1 de CHCl₃:EtOAc hasta EtOAc hasta EtOH al 5% en EtOAc), obteniéndose 1,54 g del compuesto 46b en forma de polvo de color blanco mate.

pasos 10 y 11 - Se calienta a reflujo una solución de 46b (1,7 g, 4,3 mmoles), MeOH (90 ml) y CH₂O al 37 % en agua (18 ml). Pasadas 1,5 h se enfría la solución en una corriente de nitrógeno. Se concentra la mezcla reaccionante y, cuando se reduce el volumen hasta aprox. 30 ml, precipita un sólido y se añaden 10 g de hielo. Se filtra el sólido y almacena a 50° C conectado al vacío durante una noche, obteniéndose 1,81 g del compuesto 46c en forma de polvo blanco. Se disuelven el aducto hidroximetilo 46c (1,29 g, 3,05 g), anhídrido succínico (320 mg, 3,2 mmoles), la DMAP (20 mg, 0,15 mmoles), NMM (0,40 ml, 3,7 mmoles) en DCM (35 ml) y se agitan a T.A. durante 2,5 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa 0,5 M de KHSO₄ y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 1,3 g de producto en bruto que se purifica por filtración a través de un lecho de SiO₂ eluyendo con un gradiente (desde una mezcla 2:1 a una mezcla 3:1 de EtOAc/hexano y después hasta una mezcla 3:1 de EtOAc/hexano con un 0,5% de HOAc), de este modo se obtiene el compuesto I-2: RMN-H¹ (d₆-DMSO, 300 MHz) δ = 12,2 (ancha s, 1 H), 7,82 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 3 H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,52-2,43 (m, 4H); análisis elemental del C₂₂H₁₇FCIN₅O₆, calculado: C 50,49; H 3,27; N 10,71; hallado: C 50,66; H 3,34; N 10,67.

Se obtiene el succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} por un método similar, excepto en que se omiten los pasos 1 y 2 y se utiliza el 3,5-dibromofenol en lugar del 3-bromo-5-clorofenol en paso 3, obteniéndose el compuesto I-4: de p.f. 141,6-143,3° C, EM (ES⁻): m/z 512, RMN-H¹ (d₆-DMSO, 300 MHz) δ = 12,2 (ancha s, 1 H), 8,23 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,52-2,43 (m, 4H); análisis elemental del C₂₃H₁₇FCIN₅O₆, calculado: C 53,76; H 3,33; N 13,63; hallado: C 53,68; H 3,47; N 13,35. Se obtiene el 3,5-dibromofenol a partir del 3,5-dibromoanisol por desmetilación con HBr/HOAc.

Ejemplo 4

Succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} (I-5)



I-5

paso 1 - Se añade lentamente una solución de BBr₃ (29,1 ml de una solución 1,0 M en DCM, 29,1 mmoles) sobre una solución del compuesto 27a (2,5 g, 11,62 mmoles) en DCM anhidro (25 ml) que se mantiene a -78°C en atmósfera de N₂. Se calienta la solución anaranjada a T.A., se agita durante 2 h y se vierte sobre hielo. Se extrae la mezcla con DCM (100 ml) y se lava la capa orgánica con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se evaporan los disolventes y se purifica el aceite restante por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 0% al 20% de EtOAc) para obtener el fenol deseado. A una solución de este fenol en piridina (10 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón el anhídrido acético (0,6 ml, 6,33 mmoles). Pasadas 2 h se eliminan los materiales volátiles, obteniéndose el acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo (27b, 1,02 g, 40 %).

paso 2 - Se añade el DAST (1,02 ml, 7,69 mmoles) a una solución del acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo (27b, 1,1 g, 4,52 mmoles) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno contenido en un frasco de NALGENE®. Se añade EtOH (0,013 ml, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla durante 16 h. A continuación se añade lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Una vez finalizado el desprendimiento de burbujas se añade el DCM (50 ml) y las capas se separan. Se lava la capa orgánica con salmuera (30 ml) y se seca con MgSO₄ anhidro. Se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite amarillo que se vierte sobre una mezcla de THF (15 ml) y H₂O (4 ml). Se añade el LiOH monohidratado (474 mg, 11,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 2 h. A continuación se vierte la solución por goteo sobre una solución acuosa de HCl al 5 % (50 ml) y se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan con MgSO₄ anhidro. Por evaporación de los materiales volátiles se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0% al 25% en hexanos), obteniéndose 800 mg (79%) de 3-bromo-5-difluorometilfenol (28b).

Se condensa el fenol 28b con 2,3-difluor-4-nitro-fenil-acetato de etilo (22b) del modo descrito en el paso 3 del ejemplo 3. Por reducción del grupo nitro y diazotación y desplazamiento de la sal de diazonio con el cloruro (pasos 4 y 5), realizados del modo descrito en los pasos 4 y 5 del ejemplo anterior se obtiene el compuesto 48c.

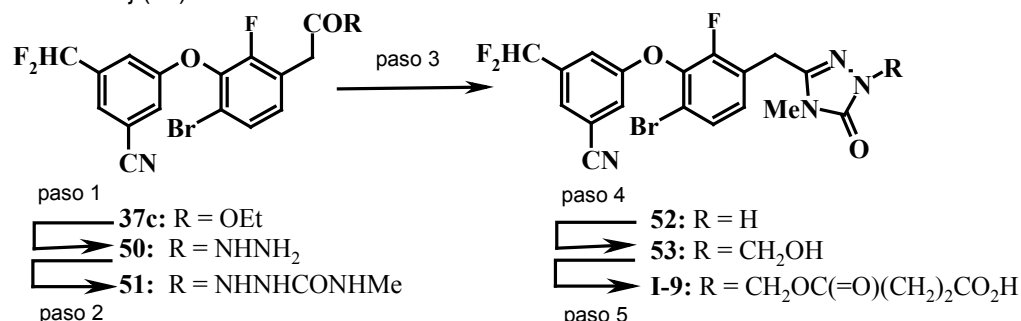
paso 6 - En un matraz se introducen el compuesto 48c (28,6 g, 65 mmoles), Zn(CN)₂ (4,60 g, 0,6 equiv.) y Pd[P(Ph)₃]₄(O) (7,5 g, 0,1 equiv.) y se mantienen en atmósfera de Ar. Se añade la DMF (200 ml) y se calienta la mezcla a 80° C durante 4 h. Se enfría la solución a 0° C y se filtra a través de un lecho de SiO₂. Se lava el lecho de gel de sílice con 300 ml de EtOAc y se añaden a la mezcla el NH₄OH (2N, 200 ml), H₂O (100 ml) y hexanos (100 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con 600 ml de una mezcla 1:1 de EtOAc/hexanos. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 5 al 25% de EtOAc), obteniéndose 19,1 g (76%) del compuesto 49 en forma de sólido blanco.

Se convierte el [4-cloro-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (49) en la 4-metil-triazolona correspondiente del modo descrito en los pasos 6-8 del ejemplo 3. Se purifica la triazolona por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1% al 3% de MeOH). Se obtiene el succinato de

hidroximetilo por condensación con formaldehído y posterior acilación con anhídrido succínico del modo descrito en los pasos 10 y 11 del ejemplo 3, obteniéndose el compuesto I-5.

Ejemplo 5

- 5 Succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo} (I-9)



- 10 **paso 1** - A una solución de 37c (2,71g, 6,33 mmoles, obtenido en el paso 3 del ejemplo 1) en EtOH absoluto (25 ml), calentada a reflujo, se le añade hidrazina anhidra (1,99 ml, 63,3 mmoles) y se prosigue el calentamiento durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc, de este modo se obtienen 2,07 g (79%) del compuesto 50 en forma de sólido blanco.

- 15 **paso 2** - Se calienta hasta homogeneización una suspensión del compuesto 50 (12,15 g, 29,3 mmoles) en THF seco (170 ml) y después se enfría a T.A. A la solución resultante, mantenida en atmósfera de argón, se le añade lentamente el MeNCO (2,85 ml, 46,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h y en 20 min aparece un precipitado blanco. Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C, se filtra el polvo blanco y se lava con éter, obteniéndose 13,78 g (rendimiento: 100%) del compuesto 51.

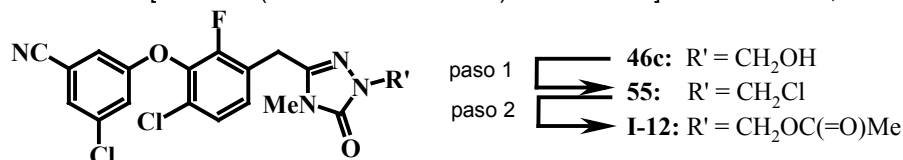
- 20 **paso 3** - A una solución agitada del 51 (3,29 g, 6,98 mmoles) en tert-butanol caliente, de calidad HPLC (70 ml), se le añade el tert-butoxido potásico (78 mg, 0,698 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de argón durante 24 h. Se añade una parte alícuota adicional de tert-butoxido potásico (40 mg) y se prosigue calentamiento durante 24 h más. Se añade una tercera parte alícuota y después se calienta durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se le añade una solución acuosa de NH₄Cl (100 ml). Se extrae la mezcla dos veces con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan dos veces con H₂O, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 3 al 5% de MeOH). Se añade una cantidad mínima de EtOAc al sólido blanco recuperado por cromatografía. Se somete el sólido a ultrasonidos, se filtra y se lava con una cantidad mínima de EtOAc, obteniéndose 1,6 g (51%) de la triazolona 52.

- 30 **paso 4** - Se calienta a reflujo durante 3 h una suspensión de 52 (1,6 g, 3,53 mmoles), MeOH (35 ml) y formaldehído del 37% (28 ml). La solución se vuelve homogénea en unos 15 min. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío, a continuación se añade con agitación el DCM (50 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite incoloro (1,9 g) por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM (del 2% al 4% de MeOH). Se añade una cantidad mínima de DCM a la espuma blanca y se somete a ultrasonidos (se añaden unas pocas gotas de hexano hasta que la solución sea ligeramente turbia), obteniéndose 1,5 g (88%) del compuesto 53 en forma de sólido blanco.

- 40 **paso 5** - A una suspensión del 53 (1,14 g, 2,36 mmoles), anhídrido succínico (0,28 g, 2,83 mmoles), DMAP (14,4 mg, 0,118 mmoles) y DCM (10 ml) se le añade a T.A. y en atmósfera de argón la DIPEA (0,54 ml, 3,06 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. A la solución transparente se le añade HCl del 10% (10 ml) y se extrae la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se añade una pequeña cantidad de EtOAc a la espuma blanca y se somete la mezcla a ultrasonidos, se filtra, se lava el sólido con una mezcla 1:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 1,28 g (93%) del compuesto I-9 en forma de polvo blanco.

Ejemplo 6

Acetato de 3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo (I-12)

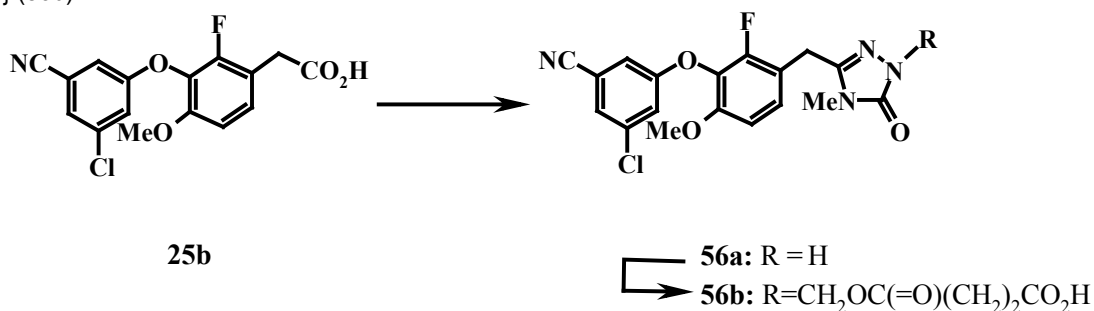


En un matraz de 100 ml de fondo redondo, secado en estufa, se introduce el compuesto 46c (980 mg, 2,32 mmoles, obtenido en el paso 10 del ejemplo 3), se le añade DCM anhidro (20 ml) y se mantiene la mezcla a -5°C en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añade por goteo durante varios min el SOCl_2 (177 ml, 2,43 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -5°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre salmuera (10 ml) y se extrae la mezcla resultante con DCM (2x10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexanos, de este modo se obtienen 825 mg (81%) del 55 en forma de espuma blanca.

En un matraz de fondo redondo, secado en estufa, se introduce el 55 (180 mg, 0,41 mmoles) y se mantiene en una corriente de nitrógeno. Se le añade óxido de plata (142 mg, 0,61 mmoles) y ácido acético (69 μl , 1,22 mmoles). Se agita la mezcla a T.A. en atmósfera de N_2 . Después de 3 h se filtra el material en bruto a través de un lecho de SiO_2 y se lava con MeOH al 10% en DCM (50 ml). Se concentra el líquido filtrado y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con MeOH al 10% en DCM, de este modo se obtienen 120 mg del compuesto I-12 en forma de espuma blanca (63%).

Ejemplo 7

Succinato de mono-{3-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmtilo} (56b)



Ver ESQUEMA 5 para los pasos de 1 a 8.

paso 1 - A una solución de di-isopropilamina (150 ml, 108,3 g, 1,07 moles) en THF (500 ml) enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de N_2 se le añade en un período de 15 min el n-BuLi (100 ml, 1,00 mol, 10 M en hexanos). Se agita la mezcla resultante durante 30 min a -78°C . Se añade una mezcla del 23a (45 ml, 52,110 g, 0,457 moles) y clorotrimetilsilano (130,0 ml, 111,28 g, 1,024 moles) a una velocidad tal que la temperatura interior de la mezcla reaccionante se mantenga por debajo de -50°C . Se agita la solución a -78°C durante 1 h. Se interrumpe la reacción a -78°C por adición de H_2SO_4 1M, se diluye con MTBE y se satura la mezcla con NaCl sólido. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con MTBE (300 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO_4), se filtran y se evaporan los disolventes, obteniéndose 118 g (100%) del compuesto 23b en forma de sólido blanco.

paso 2 - A bromo puro (76,9 ml, 1,50 moles) enfriado a 0°C en un baño de hielo se le añade en porciones el compuesto 23b sólido (126,23 g, 0,500 moles) manteniendo la temperatura interna entre 20 y 45°C (atención: ¡reacción exotérmica!). Se agita la mezcla reaccionante a 58°C durante 2 h. Pasada 1 h de este período se añade más bromo (45,48 g) y se enjuaga el embudo de adición con ciclohexano (10 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se vierte lentamente sobre una solución saturada de NaHSO_3 enfriada con hielo. Después de la adición se satura la mezcla resultante con NaCl sólido, se extrae con MTBE (500 ml y 200 ml), se seca (MgSO_4) y se concentra con vacío, obteniéndose 191 g de 23c. Se destila la mezcla reaccionante a aprox. 60 mbar, obteniéndose 161,53 g de un líquido incoloro que hierve a 110°C y contiene aprox. un 11% del derivado monobromo. Se vuelve a destilar el producto a través de una columna de bolas a aprox. 50 mbar, obteniéndose 141,3 g (78,5%) del compuesto 23c, de punto de ebullición de $93-94^{\circ}\text{C}$ que tiene una pureza de $>99,6\%$.

paso 3 - Obtención del iso-PrMgCl.LiCl - Se seca una muestra de LiCl (4,56 g, 107,6 mmoles) con alto vacío aportando calor con un calentador de tipo cañón durante 10 min. Al sólido seco se le añade a 23°C en atmósfera de N_2 el isoPrMgCl (53,8 ml, 107,6 mmoles, solución 2M en THF) y se agita la mezcla resultante a 23°C durante 3 días.

A una solución de 23c (1,29 ml, 10 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a -40°C la solución de iso-PrMgCl.LiCl (5,5 ml, 11 mmoles, 2,0 M en THF) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la mezcla reaccionante por debajo de -30°C . Se prosigue la agitación entre -35 y -30°C durante 1 h, después se calienta a -7°C durante 1 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a -30°C y se añade DMF (1,00 ml, 13 mmoles) en una porción (la temperatura sube hasta -23°C) y se prosigue la agitación entre -25 y $+15^{\circ}\text{C}$ durante 3,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre H_2SO_4 1 M e hielo y se satura la mezcla resultante con NaCl sólido y se extrae dos veces con MTBE. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,17 g (98%) del compuesto 23d en forma de sólido blanco.

paso 4 - A una solución de 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo (3,84 g), K_2CO_3 en polvo (4,2 g) y n-butil-nitrilo se le añade el 23d (5,57 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4,5 h, hasta que ha finalizado la reacción según CG/EM. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre agua y entonces se le añade EtOAc. Se mantiene la mezcla resultante en reposo hasta que se separan las fases. Algunos cristales están presentes en la interfase y sobre las paredes de la capa superior, dichos cristales se filtran y se lavan con agua y hexanos. Se concentra con vacío el líquido filtrado, se recoge el residuo en IPA y concentra de nuevo. Se tritura el sólido con hexano y se filtra. Se concentran las aguas madres y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (80:20). Se tritura el producto con IPA, se filtra y se lava con hexanos y se reúnen las fracciones que contienen producto, obteniéndose 1,45 g (83%) del compuesto 24a.

paso 5 - Se introduce anhídrido trifluoracético (8,88 g, 4,231 mmoles) en un matraz de 100 ml de fondo redondo y se agita a $0^\circ C$. A continuación se añade por goteo peróxido de hidrógeno del 30% (0,290 g, 8,46 mmoles) al reactor y se agita durante 2 horas a cero grados para obtener el ácido trifluorperacético (TFPA).

A una solución de 24a (2,0 g, 5,64 mmoles) en DCM (20 ml) agitada a $0^\circ C$ se le añade el KH_2PO_4 (15,35 g, 112,82 mmoles). A esta suspensión se le añade por goteo a $0^\circ C$ el TFPA. Se agita la mezcla reaccionante durante 48 h. Una vez consumido el material de partida se enfría la mezcla reaccionante a $0^\circ C$, se diluye con salmuera y se neutraliza con una solución de bisulfito sódico al 10 % en agua. Se extrae la mezcla resultante con DCM y se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un sólido amarillo que se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (92:8), de este modo se obtienen 1,8 g (94%) del compuesto 24b.

paso 6 - A una solución de 24b (1,8 g, 5,26 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade Cs_2CO_3 (3,43 g, 10,52 mmoles) e yodometano (0,74 g, 5,26 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a $85^\circ C$ durante 12 h. Una vez se ha consumido el 24b se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen los extractos y se lavan con agua y salmuera. Se seca la fase EtOAc (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 24c en forma de aceite amarillo que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

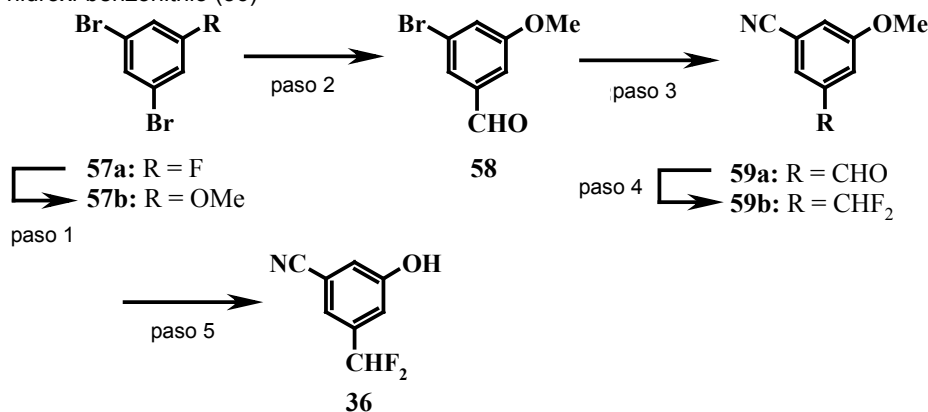
paso 7 - Un matraz de 100 ml de fondo redondo, seco, se somete a un barrido con nitrógeno y se introducen en él el 24c (1,6 g, 4,50 mmoles) y THF anhidro (20 ml). Se enfría la mezcla a $-20^\circ C$ y se le añade por goteo una solución de iso-PrMgCl.LiCl (5,40 ml, 5,40 moles, 2M en THF, ver paso 3). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h a $-20^\circ C$, se le añade una solución de CuCN.LiCl (0,100 ml, 0,100 moles, 1 M en THF) y se prosigue la agitación a $-20^\circ C$. A esta mezcla se le añade bromuro de alilo (1,08 g, 9,0 mmoles) y se agita la mezcla durante dos h más. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa de NH_4Cl . Se extrae la mezcla con EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite amarillo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (95:5), de este modo se obtiene 1 g (70%) del compuesto 25a.

paso 8 - A una solución de 25a (0,100 g, 0,315 mmoles), EtOAc (2 ml), MeCN (2 ml) y agua (3 ml) se le añaden $NaIO_4$ (0,437 g, 2,050 mmoles) y $RuCl_3$ (0,001 g, 0,006 mmoles). Una vez consumido el 25a se filtra la mezcla en bruto a través de un lecho de CELITE®, se lava con EtOAc y se reúnen los lavados de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,090 g (85%) de 25b en forma de sólido amarillo. Se seca el acetato de etilo con sulfato sódico y se filtra. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto 25b en forma de sólido amarillo (0,090 g, 85%).

El compuesto ácido fenilacético 25b se convierte en la triazolona 56a por el procedimiento descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 2. La triazolona puede convertirse en el compuesto 56b por el procedimiento descrito en los pasos 8 y 9 del ejemplo 1.

Ejemplo 8

3-difluormetil-5-hidroxi-benzonitrilo (36)



paso 1 - En atmósfera de N₂ se agita a T.A. durante una noche una solución de 57a, metóxido sódico (1 equivalente) y DMF. Se eliminan los disolventes volátiles con vacío y se reparte el residuo entre Et₂O y agua. Se lava la fase orgánica con una solución de NaOH al 5%, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 57b.

paso 2 - A una solución de 57b (60 g, 0,2256 moles) y Et₂O anhidro (1 l) enfriada a -78° C y mantenida en atmósfera de Ar se le añade por goteo durante 30 min n-BuLi (100 ml, 0,2482 moles, 2,5 M en hexano). Se agita la solución amarilla a -78° C durante 20 min. A la mezcla reaccionante se le añade por goteo DMF seca (19 ml, 248,2 mmoles) durante 15 min y se agita a -78° C durante 10 min, después se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla reaccionante a -30° C durante 30 min. Se coloca el reactor sobre un baño de agua-hielo y se calienta a -10° C. Se vierte la mezcla lentamente sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl (400 ml), enfriada con hielo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con Et₂O. Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite que solidifica en reposo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (desde 97:3 hasta 95:5), obteniéndose el compuesto 58.

paso 3 - Se lleva a cabo la cianación del 58, para obtener el 59a, con Zn(CN)₂, Pd(PPh₃)₄(0) y DMF del modo descrito en el paso 9 del ejemplo 3.

paso 4 - Se añade el DAST (21,04 ml, 519 mmoles) a una solución de 59a (15,1 g, 94 mmoles) en DCM (100 ml) en atmósfera de nitrógeno contenido en una botella de NALGENE®. Se añade EtOH (0,013 ml, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla durante 16 h. A continuación se vierte lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Una vez finaliza el desprendimiento de burbujas se añade el DCM (50 ml) y las capas se separan. Se lava la capa orgánica con salmuera (30 ml) y se seca con MgSO₄ anhidro. Se elimina el disolvente y se purifica el producto en bruto mediante dos cromatografías flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0% al 10% en hexanos), obteniéndose el compuesto 59b en forma de sólido blanco.

paso 5 - El éter de metilo 59b se desmetila con HBr y HOAc glacial del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 3, obteniéndose el compuesto 36.

Ejemplo 9

Determinación de los parámetros farmacocinéticos

Se emplean ratas hembra intactas, que pesan entre 200 y 250 g. Se forman grupos de tres o cinco ratas para cada nivel de dosis de un compuesto experimental y se emplea además una rata como control, esta rata recibe únicamente el excipiente. Se deja que los animales tengan libre acceso al pienso y al agua a lo largo del ensayo. Se formula la sustancia a ensayar en forma de suspensión que contiene hidroxipropil-celulosa, polisorbato 80 y alcohol bencílico, ajustada a pH 3,5 con HCl o NaOH en una dosis equivalente a 0,127 mmoles que se administra por vía oral. Se extrae una muestra de sangre (0,3 ml) del seno orbital de las ratas tratadas en las 2, 4, 6 y 8 h y mediante punción cardíaca a las 24 h. Se extrae una muestra de sangre por lo menos de 0,3 ml de los animales no tratados a las 3 h de recibir su dosis. Se añade a las muestras oxalato potásico/NaF y heparina lítica, las muestras se guardan sobre hielo mientras dura el procedimiento de muestreo. Se centrifugan las muestras a -4° C en una centrífuga refrigerada lo antes posible y se almacenan las muestras de plasma a -20° C inmediatamente después de la centrifugación y posteriormente se trasladan a un congelador de -80° C hasta el momento del análisis. Se mezclan partes alícuotas de plasma (0,05 ml) con 0,35 ml de un patrón interno (y 0,05 ml de acetonitrilo que contiene un 0,1% de ácido fórmico. Se prepara un conjunto de patrones de calibrado mezclando partes alícuotas de 0,05 ml de plasma de las ratas no tratadas con partes alícuotas de 0,05 ml de la solución patrón en acetonitrilo que contiene un 0,1% de ácido fórmico y partes alícuotas de 0,35 ml del patrón interno en acetonitrilo que contiene un 0,1% de ácido fórmico). Se trata a fondo cada muestra de plasma y cada patrón de calibrado en el vórtex y después se centrifugan (3000 rpm) a 4 °C durante 20 min para precipitar la proteína. Se trasvasa cada uno de los líquidos sobrenadantes de la centrifugación a un vial separa de inyección para los análisis LC/EM/EM.

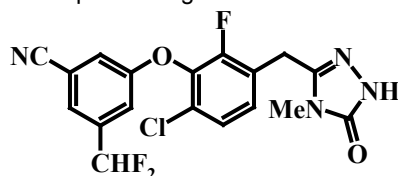
compuesto	dosis (mg/kg)	AUC ^{1,4} (µg·h/ml)	Cp ^{2,4} (2 h) (µg/ml)	Cp ⁴ (6 h) (µg/ml)
I-5	200	182	10,7	13,4
I-5	700	233	10,5	15,6
original ³	152	68,8	2,74	5,02
original	530	85,4	3,18	5,97
I-2	200	204	10,5	15,2

I-2	700	218	11,4	13,9
I-9	200	189	7,37	14,8
I-9	700	272	9,4	20,5
I-7	200	127	8,60	8,72
I-7	700	214	12,1	12,9
I-4	200	372	11,8	21,8
I-4	700	613	13,3	27,5

¹. AUC = área debajo de la curva de la concentración frente al tiempo (0-24 h) calculada por la regla del trapecioide lineal.

². Cp es la concentración de plasma en un momento predeterminado después de la inyección.

³. compuesto original



Las dosis del I-5 y del compuesto original son equimolares.

⁴. En todos los casos, el compuesto determinado en el plasma es la triazolona original. Las concentraciones de profármaco se sitúan en el nivel de detección del ensayo o por debajo.

Ejemplo 10

Ensayo de transcriptasa inversa del VIH: determinación de la IC₅₀ del inhibidor

- 5 El ensayo de la HIV-1 RT se lleva a cabo en placas de 96 hoyos MultiScreen MADVNOB50 de Millipore utilizando enzimas recombinantes purificadas y un cebador/molde del tipo poli(rA)/oligo(dT)₁₆ en un volumen total de 50 µl. Los componentes del ensayo son 50 mM Tris/HCl, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 6 mM MgCl₂, 5 µM dTTP, 0,15 µCi dTTP-[H³], 5 µg/ml de poli(rA) prefusionado sobre 2,5 µg/ml de oligo(dT)₁₆ y un intervalo de concentraciones de inhibidor en una concentración final del 10% de DMSO. Se inician las reacciones añadiendo 4 nM de la RT del HIV-1 y,
- 10 después de una incubación a 37°C durante 30 min, se interrumpen por adición de 50 µl de TCA del 20% enfriado con hielo y se dejan precipitar a 4°C durante 30 min. Se recogen los precipitados aplicando vacío a la placa y lavando sucesivamente con 3 x 200 µl de TCA del 10% y 2 x 200 µl de etanol del 70%. Finalmente se secan las placas y se realiza el recuento de la reactividad en un aparato Packard TopCounter después de la adición de 25 µl de líquido de centelleo a cada hoyo. Las IC₅₀ (tabla 2) se calculan por la representación gráfica del % de inhibición
- 15 frente a los log₁₀ de las concentraciones del inhibidor.

Compuesto nº	HIV-RT IC ₅₀ (µM)
I-1	0,0074
I-2	0,4421
I-3	0,0637
I-4	0,1091
I-5	0,956
I-6	0,0102
I-7	1,25
I-8	0,0176

I-9	0,965
I-10	0,0108
I-11	0,6626
I-12	0,2903

Ejemplo 11

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5

Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

10

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen aprox. 100 mg cada una; una cápsula contiene aprox. la dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

15

Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen aprox. 20 mg del compuesto activo) con una máquina apropiada para la fabricación de las tabletas.

Composición para la administración oral (C)

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
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromas	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada, cantidad suf.	hasta 100 ml

20

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación para supositorios (E)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

25

Se funden y se mezclan en un baño de vapor todos los ingredientes a la vez y se vierte la masa fundida en moldes, que contienen 2,5 g de peso total.

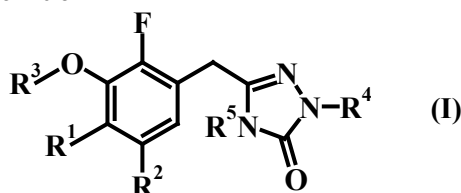
5 Las características descritas en la descripción precedente o en las reivindicaciones anexas, o en las figuras anexas, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para la ejecución de la función o método o proceso descritos para lograr el resultado apetecido, si fuera apropiado, pueden, a título individual o bien en forma de cualquier combinación de dichas características, utilizarse para la realización de la invención en las diversas formas de la misma.

10 La invención precedente se ha descrito con cierto detalle a título ilustrativo y ejemplar, con el fin de darle claridad y hacerla comprensible. Es obvio para el experto en la materia que se pueden introducir cambios y modificaciones manteniéndose dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la descripción anterior tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención viene, por tanto, determinado no con referencia a la descripción anterior, sino con referencia a las siguientes reivindicaciones anexas, junto con la totalidad de equivalentes contemplados en dichas reivindicaciones.

15 Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan a la misma como referencia en su totalidad para cualquier fin en la misma extensión en la que cualquier patente, solicitud de patente o publicación lo denote individualmente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se ajusta a la fórmula I



5 en la que:

R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es un fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno y ciano;

10 R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

los hidratos, solvatos y sales del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

15 R¹ es halógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno;

R³ es un fenilo sustituido en las posiciones 3,5 por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno y ciano;

R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)CH₂C(=O)OH;

20 R⁵ es alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que

R¹ es cloro, bromo, metilo o etilo;

R² es hidrógeno;

25 R³ es 3-cloro-5-ciano-fenilo, 3,5-diciano-fenilo o 3-ciano-5-difluormetil-fenilo;

R⁴ es CH₂OH, CH₂OC(=O)(CH₂)₂C(=O)OH o CH₂OC(=O)CH₂C(=O)OH;

R⁵ es metilo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es:

30 3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo; succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

5-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталonitrilo;

35 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}; succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

3-[6-cloro-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo;

40 succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

3-difluormetil-5-[2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-6-metil-fenoxi]-benzonitrilo;

45 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-hidroximetil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo;

50 succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}; o

acetato de 3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

55 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo};

succinato de mono-{3-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}; y

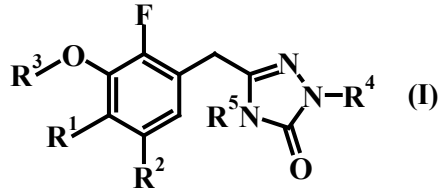
succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-bencil]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo}.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para el uso como medicamento.

5 7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluidas el SIDA y el ARC (complejo relacionado con el SIDA).

8. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y suficiente.

10 9. Un proceso para la obtención de un heterociclo que se ajusta a la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1



que consta de los pasos siguientes:

- 15 (a) poner en contacto una solución del heterociclo I ($R^4 = H$) con formaldehído acuoso; y
 (b) poner en contacto el compuesto N-hidroximetilo I ($R^4 = CH_2OH$) resultante, con un agente acilante.