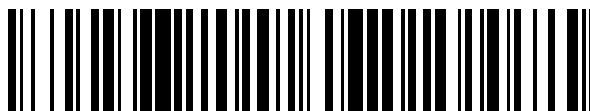


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 649**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2008 E 08865894 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2225239**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos antivíricos**

30 Prioridad:

**21.12.2007 US 16142**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.01.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE, 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BILLEDEAU, ROLAND J. y  
SWEENEY, ZACHARY KEVIN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 526 649 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 heterocíclicos antivíricos

5 La presente invención se refiere al ámbito de la terapia antivírica y, en concreto a compuestos no nucleósidos que inhiben la transcriptasa inversa para tratar las enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), incluido el SIDA y el ARC (complejo relacionado con el SIDA). La invención proporciona nuevos compuestos 1H-pirazolo[3,4-c]piridazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo e indazolilo, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, estas para uso en métodos de tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por VIH-1 empleando dichos compuestos en monoterapia o en terapia de combinación. Los compuestos de la presente invención aportan niveles elevados en sangre de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 (HIVRT) cuando se administran por vía oral.

15 La presente invención se refiere al ámbito de la terapia antivírica y en concreto, a compuestos no nucleósidos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH-1 y son útiles para tratar las enfermedades mediadas por el VIH-1. La invención proporciona nuevos compuestos heterocíclicos de la fórmula I para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por el VIH-1, el SIDA o el ARC, empleando dichos compuestos en monoterapia o en terapia de combinación.

20 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 particular de las células CD4<sup>+</sup> T, con mayor susceptibilidad para contraer infecciones oportunistas. La infección del VIH está asociada además con un complejo relacionado con el SIDA previo (ARC), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso.

25 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.

30 La quimioterapia anti-VIH-1 ha estudiado intensamente dos enzimas víricas cruciales: la proteasa del VIH-1 y la transcriptasa inversa del VIH (J.S.G. Montaner y col., *Terapia antirretrovírica: 'el estado de la técnica'*, *Biomed. & Pharmacother.* 53, 63-72, 1999; R.W. Shafer y D.A. Vuitton, *Terapia retrovírica muy activa (HAART) para el tratamiento de la infección con virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1*, en *Biomed. & Pharmacother.* 53, 73-86, 1999; E. De Clercq, *Nuevos desarrollos de la quimioterapia anti-VIH*, en *Curr. Med. Chem.* 8, 1543-1572, 2001). Se han identificado dos grupos generales de inhibidores de RTI: los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI) y los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa. Actualmente se ha descubierto como diana potencial de la quimioterapia anti-VIH al co-receptor CCR5 (D. Chantry, *Expert Opin. Emerg. Drugs* 9(1), 1-7, 2004; C.G. Barber, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 5(8), 851-861, 2004; D. Schols, *Curr. Topics Med. Chem.* 4(9), 883-893, 2004; N.A. Meanwell y J.F. Kadow, *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* 6(4), 451-461, 2003). Los inhibidores de la integrasa del VIH-1 del tipo pirimidinona-carboxamida sustituidos sobre N por hidroxilo se han descrito por B. Crescenzi y col. en WO 2003/035077, publicado con fecha 1 de mayo de 2003 y el MK-0518 está muy cerca de conseguir el registro sanitario.

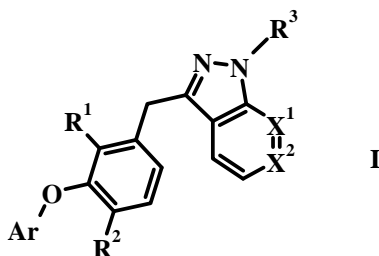
45 Los NRTI son por ejemplo análogos de 2',3'-didesoxinucleósidos (ddN) que tienen que fosforilarse antes de interactuar con la RT vírica. Los trifosfatos correspondientes actúan como inhibidores competidores o sustratos alternativos de la RT vírica. Una vez incorporados a los ácidos nucleicos, los análogos 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).

50 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*, en *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*, en *Antiviral Res.* 38, 153-179, 1998; E. De Clercq, *Nuevos desarrollos en la quimioterapia anti-VIH*, en *Current Medicinal Chem.* 8(13), 1543-1572, 2001; G. Moyle, *Los roles emergentes de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa en la terapia antivírica*, en *Drugs* 61(1):19-26), 2001. Aunque en el laboratorio se han identificado más de treinta grupos estruc-

turales de NNRTI, solo tres compuestos se han autorizado para 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. 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 (R.M. Gulick, Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis. 9(3), 186-193, 2003). 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 salvajes y resistentes de aparición más frecuente del virus VIH-1.

Los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es H son inhibidores eficaces de la HIVRT a pesar de su utilidad está limitada por su biodisponibilidad. Una terapia eficaz contra el VIH-1 requiere compuestos que proporcionen niveles altos y sostenidos de compuestos para minimizar las oportunidades de emergencia de cepas resistentes.



Los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y Ar tienen los significados definidos en el resumen de la invención se han descrito en J. Kennedy-Smith y col., en la publicación US-2008-0045511, presentada con fecha 15 de agosto de 2007. La WO2007015809 describe derivados de indazole y sus sales farmacéuticamente aceptables que son útiles en la inhibición de transcriptasa inversa del VIH. Los compuestos contienen un enlace de dos átomos tal como CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>. La WO 2006010545 y WO 2005090317 describen compuestos de inhibidores de transcriptasa inversa del VIH que contienen diferentes heterociclos.

#### Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que:

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son con independencia CH o N;

R<sup>1</sup> es flúor o hidrógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;

Ar es fenilo sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>3</sup> se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por:

CH<sub>2</sub>OH;

CH<sub>2</sub>O-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> en el que n es un número de 2 a 5;

CH<sub>2</sub>O-C(=O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

CH<sub>2</sub>OCOR<sup>5</sup>;

CH<sub>2</sub>OC(=O)CHR<sup>6</sup>NH<sub>2</sub>;

C(=O)R<sup>5</sup>; y

CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-10</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, aminoalquilo C<sub>1-10</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-10</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, aminoalcoxi C<sub>1-10</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alcoxi C<sub>1-10</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alcoxi C<sub>1-10</sub>, NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, fenilo o piridinilo; dicho anillo fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con independencia de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro y ciano;

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o la cadena lateral de un aminoácido de origen natural;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son con independencia hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-10</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-10</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-10</sub>;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la HIVRT (transcriptasa inversa del VIH) y proporcionan un método para la prevención y tratamiento de infecciones del VIH-1 y para el tratamiento del SIDA y/o del ARC. Los compuestos de la presente invención, en los que R<sup>3</sup> tiene el significado definido en el resumen, se absorben de modo rápido y eficaz en el torrente circulatorio y proporcionan niveles altos de compuestos con un espectro amplio y potente de actividad anti-VIH-1. La presente invención se refiere además a composiciones que contienen compuestos de la fórmula I, que son útiles para la prevención y tratamiento de infecciones del VIH-1 y para el tratamiento del SIDA y/o del ARC. La presente invención se refiere además a compuestos de la fórmula I que son útiles en monoterapia o en terapia de combinación con otros agentes antivíricos.

5 En la figura 1 se representan gráficamente a título de ejemplo los resultados de ensayos farmacocinéticos en los que se compara la biodisponibilidad de cuatro profármacos de 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (R-73) en ratas y en perros.

15 En la figura 2 se representan gráficamente a título de ejemplo los resultados de ensayos farmacocinéticos en los que se compara la biodisponibilidad de cuatro profármacos de 3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (R-73a) en ratas y perros.

20 En la figura 3 se representan gráficamente a título de ejemplo los resultados de ensayos farmacocinéticos en los que se compara la biodisponibilidad de un profármaco I-2 de 5-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo (R-77) en ratas.

25 Los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, son potentes inhibidores de la HIVRT con un amplio espectro de actividad contra cepas mutantes, que son resistentes a otros inhibidores no nucleósidos de la RT. Una terapia antivírica eficaz requiere niveles elevados de ingrediente activo en la sangre para minimizar la emergencia de cepas resistentes. Por desgracia, estos compuestos presentan una absorción gastrointestinal limitada. En segundo lugar, las propiedades físicas subóptimas de los compuestos restringen las opciones de formulación que tendrían que emplearse para potenciar la entrega del ingrediente activo.

30 Albert acuñó el término "profármaco" para describir un compuesto que carece de actividad biológica intrínseca, pero que es susceptible de sufrir una transformación metabólica y convertirse en sustancia farmacológicamente activa (A. Albert, *Selective Toxicity*, Chapman and Hall, Londres, 1951). Recientemente se han revisado los profármacos (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; R.J. Jones y N. Bischofberger, *Antiviral Res.* 27, 1-15, 1995 y C.R. Wagner y col., *Med. Res. Rev.* 20, 417-45, 2000). La transformación metabólica puede catalizarse con enzimas específicas, normalmente hidrolasas, mientras que el compuesto activo puede regenerarse también por procesos químicos no específicos.

40 Los profármacos farmacéuticamente aceptables indican un compuesto, que a menudo tiene una actividad biológica limitada o no inherente, pero que puede metabolizarse, por ejemplo hidrolizarse u oxidarse, en el hospedante para formar un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen a los compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles unidos a un resto funcional del compuesto activo. Se han utilizado la alquilación, acilación y otras modificaciones lipófilas del compuesto original para obtener profármacos que tienen propiedades físicas óptimas y que regeneran eficazmente al compuesto original.

50 Los factores que normalmente limitan la biodisponibilidad oral son la absorción del tracto gastrointestinal y la excreción de primer paso por las paredes del intestino y el hígado. La optimización de la absorción transcelular a través del tracto GI requiere un valor  $D_{(7,4)}$  mayor que cero. Sin embargo, la optimización del coeficiente de distribución no es una garantía de éxito. Es posible que el profármaco tenga que evitar el eflujo activo de transportadores al enterocito. El metabolismo intracelular en el enterocito puede traducirse en un transporte pasivo o activo del metabolito por acción de las bombas de eflujo que lo recolocarían en el centro del diámetro del intestino. El profármaco tiene que resistir además las biotransformaciones no deseadas en la sangre antes de alcanzar las células diana o los receptores buscados.

55 El valor  $D_{(7,4)}$  indica el coeficiente de distribución en el que la fase acuosa está tamponada a pH 7,4. el coeficiente de distribución es el cociente de la suma de concentraciones de todas las formas del compuesto (ionizadas y sin ionizar) en cada una de las dos fases. Se define como log D el logaritmo del cociente de la suma de las concentraciones de las diversas formas de soluto en un disolvente, por la suma de las concentraciones de sus formas en otro disolvente.

60 Algunas veces, los profármacos putativos pueden enfocarse racionalmente en base de los grupos funcionales que están presentes en su molécula, pero el descubrimiento de un fármaco útil continúa siendo un ejercicio empírico. Las

predicciones en lo que se refiere a la velocidad de las transformaciones “in vivo” y a los productos que resultan de ellas son todavía muy inciertas. La modificación química de un compuesto activo produce una entidad molecular totalmente nueva que posee propiedades físicas, químicas y biológicas no deseables, diferentes de las que tiene el compuesto original. Los requisitos reguladores para identificar los metabolitos pueden plantear retos si hay varios mecanismos que conducen a una pluralidad de metabolitos. Por lo tanto, la identificación de los profármacos continúa siendo un ejercicio incierto y desafiante. Es más, la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de profármacos potenciales es un trabajo laborioso y costoso. Los resultados farmacocinéticos obtenidos en modelos animales no siempre son fáciles de extrapolar a los humanos.

5 El objeto de la presente invención es obtener nuevos compuestos, métodos y composiciones para el tratamiento de un hospedante infectado con VIH-1.

Los términos “una” o “la” entidad aquí empleados indican una entidad o más de una, por ejemplo, un compuesto indica uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. Los términos “uno”, “uno o más” y “por lo menos uno” pueden utilizarse indistintamente.

15 La frase “tienen los significados definidos anteriormente” indica la definición más amplia de cada grupo, establecida en el resumen de la invención. En otras formas de ejecución descritas a continuación, los sustituyentes presentes en cada forma de ejecución, que no se definan explícitamente, conservan la definición más amplia que se establece en el resumen de la invención.

20 El término “opcional” u “opcionalmente” se emplea aquí para indicar que un acontecimiento o circunstancia nombrado a continuación puede ocurrir, pero no de modo forzado y que la descripción incluye aquellos casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre. Por ejemplo, “opcionalmente sustituido” indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

25 Los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen los significados que se les atribuyen normalmente entre los expertos en el ámbito al que se refiere la presente invención, a menos que se definan de otro modo. Se hace referencia aquí a las diversas metodologías y materiales, que los expertos en la materia ya conocen. Entre los manuales de referencia que definen los principios generales de la farmacología cabe mencionar el Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10<sup>a</sup> ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar a la práctica la presente invención se pueden utilizar los materiales y/o métodos idóneos, que los expertos ya conocen. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares que se mencionan en la descripción que sigue y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

30 Tal como se emplea en esta solicitud, tanto en una fase secundaria como en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos con las frases “tener por lo menos” o “incluir por lo menos”. Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término “comprender” significa que el proceso incluye por lo menos los pasos indicados, pero puede incluir pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término “comprende” significa que el compuesto o composición incluye por lo menos los rasgos o componentes mencionados, pero puede incluir además rasgos o componentes adicionales.

35 El término “en torno a” aquí empleado indica aproximadamente, en la región de, en sentido lato o alrededor. Cuando se emplea el término “en torno a” en combinación con un intervalo numérico, entonces modifica dicho intervalo extendiendo sus límites por encima y por debajo de los valores numéricos explicitados. En general, el término “en torno a” se emplea aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado en una varianza del 20 %.

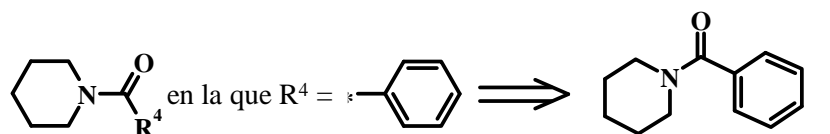
40 Tal como se emplea aquí, el intervalo numérico de una variable indica que la invención puede practicarse cuando la variable es igual a uno cualquiera de los valores del intervalo. Por consiguiente, una variable que sea intrínsecamente discreta puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico en cuestión, incluidos los extremos de dicho intervalo. De igual manera, una variable que sea intrínsecamente continua puede adoptar cualquier valor real dentro del intervalo numérico, incluidos los extremos del intervalo. Por ejemplo, una variable que se describe como provista de valores entre 0 y 2 puede adoptar los valores 0, 1 ó 2 en el caso de que sea discreta o bien los valores 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 y cualquier otro valor real en el caso de que sea intrínsecamente continua.

45 Es obvio que el sujeto al que se administra un compuesto de la invención no tiene que sufrir necesariamente un estado traumático específico. Está claro que los compuestos de la invención pueden administrarse con fines profilácticos, antes de la aparición de cualquier síntoma. El término “terapéutico”, “terapéuticamente” y las variantes de estos términos se emplean para englobar los usos terapéuticos, paliativos y profilácticos. Tal como se emplea aquí “tratar o aliviar los síntomas” indica reducir, prevenir y/o invertir los síntomas del individuo al que se ha

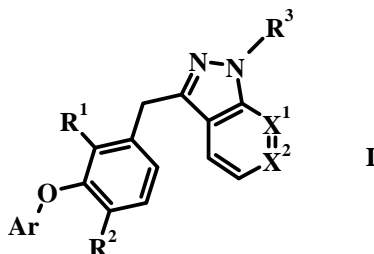
administrado un compuesto de la invención, por comparación con los síntomas que presenta el individuo que no haya recibido tal administración.

5 Cuando una variable cualquiera (p.ej.  $R^1$ ,  $R^{4a}$ , Ar,  $X^1$  o Het) aparece más de una vez en un resto o una fórmula cualquiera que se emplea para describir los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, entonces su definición en cada uno de los casos de aparición es independiente de su definición en cada una de las demás apariciones. Además son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si de ellas resultan compuestos estables.

10 El símbolo "\*" en el extremo de un enlace o un trazo discontinuo "-----" a través de un enlace indican en cada caso el punto de unión de un grupo funcional o de otro resto químico con el resto de la molécula de la que forma parte. Por ejemplo:



15 Se contempla que las definiciones aquí descritas puedan formar parte de combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. Cuando se emplea el término "alquilo" como sufijo que sigue a cualquier otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", de este modo se pretende indicar que un grupo alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Por tanto, por ejemplo, "fenilalquilo" indica un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo y por tanto, incluye al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí el término "hidroxialquilo" indica un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación. El término -(ar)alquilo indica un grupo alquilo sin sustituir o un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un grupo arilo o un grupo heteroarilo.



30 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , Ar,  $X^1$ ,  $X^2$  y n tienen los significados definidos anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En una segunda forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  es N;  $X^2$  es CH. Las definiciones de los sustituyentes en esta y en las siguientes formas de ejecución, que no se limitan específicamente en la descripción de la forma de ejecución, conservan el alcance más amplio que se define en el resumen de la invención. Además, todas las formas de ejecución incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I.

40 En una tercera forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  es N;  $X^2$  es CH; Ar es fenilo sustituido por dos grupos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por halógeno, ciano y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^1$  es flúor; y  $R^3$  se elige entre el grupo formado por: (i)  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$ , en el que n es un número de 2 a 5, (ii)  $CH_2OCOR^5$  y (iii)  $C(=O)R^5$ .

45 En una cuarta forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  es N;  $X^2$  es CH; Ar es fenilo sustituido por dos restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por halógeno, ciano y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^1$  es flúor; y  $R^3$  es  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$ ; n es el número 2.

En una quinta forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  es N;  $X^2$  es CH; Ar es 3,5-diciano-fenilo, 3-cloro-5-ciano-fenilo o 3-ciano-5-difluorometil-fenilo;  $R^1$  es flúor;  $R^2$  es bromo, cloro o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^3$  es  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$  y n es un número de 2 a 5.

5 En una sexta forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  y  $X^2$  son N.

En una séptima forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  y  $X^2$  son N; Ar es fenilo sustituidos por dos restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por halógeno, ciano y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^1$  es flúor; y  $R^3$  se elige entre el grupo formado por: (i)  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$ , en el que n es un número de 2 a 5, (ii)  $CH_2OCOR^5$  y (iii)  $C(=O)R^6$ .

En una octava forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  y  $X^2$  son N; Ar es fenilo sustituido por dos restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por halógeno, ciano y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^1$  es flúor;  $R^3$  es  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$ ; n es el número 2.

En una novena forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  $X^1$  y  $X^2$  son N; Ar es 3,5-diciano-fenilo, 3-cloro-5-ciano-fenilo o 3-ciano-5-difluorometil-fenilo;  $R^1$  es flúor;  $R^2$  es cloro, bromo o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^3$  es  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$  y n es un número de 2 a 5.

En una décima forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre el grupo formado por:

succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetilo};  
 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetilo};  
 25 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo [3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de metilo;  
 30 pentanodioato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 acetato de 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo;  
 (S)-2-amino-3-metil-butirato de 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo;  
 ácido 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetoxicarbonilmetoxi-acético;  
 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de etilo;  
 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de isopropilo;  
 35 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de 2-dimetilamino-1-metil-etilo;  
 pentanodioato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 hexanodioato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 40 3-[3-(1-acetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-6-bromo-2-fluor-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo;  
 3-[6-bromo-2-fluor-3-[1-(piridina-3-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil]-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo  
 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-isobutiril-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo;  
 (2-amino-etil)-metil-amida del ácido 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxílico;  
 45 (2-amino-etil)-amida del ácido 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxílico;  
 fosfato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetilo}; y  
 fosfato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo}.

50 En una undécima 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-1 o prevenir una infección de VIH-1, o tratar el SIDA o el ARC, que consiste en administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , Ar,  $X^1$ ,  $X^2$  y n tienen los significados definidos anteriormente.

55 En una duodécima 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-1 o prevenir una infección de VIH-1, o tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por los inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, los inhibidores de integrasa, los antagonistas del CCR5 y los inhibidores de la fusión vírica y un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , Ar,  $X^1$ ,  $X^2$  y n tienen los significados definidos anteriormente.

En una décimotercera 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-1 o prevenir una infección de VIH-1, o tratar el SIDA o el ARC, que consiste en co-administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto elegido entre el grupo formado por zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, emtricitabina, abacavir, tenofovir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, etravirina, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, atazanavir, lopinavir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravina junto con un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , Ar,  $X^1$ ,  $X^2$  y n tienen los significados definidos anteriormente.

En una décimocuarta forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para inhibir la HIVRT de un hospedante infectado con el VIH-1 que consiste en administrar al hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , Ar,  $X^1$ ,  $X^2$  y n tienen los significados definidos anteriormente.

En una décimoquinta forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para inhibir la HIVRT en un hospedante infectado con el VIH-1 en el que dicha HIVRT tiene por lo menos una mutación con respecto a la HIVRT de tipo salvaje, que consiste en administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , Ar,  $X^1$ ,  $X^2$  y n tienen los significados definidos anteriormente.

En una décimosexta forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para inhibir la HIVRT en un hospedante infectado con el VIH-1 en el que dicha HIVRT tiene por lo menos una mutación con respecto a la HIVRT de tipo salvaje y presenta una sensibilidad reducida a la nevirapina, delaviradina, efavirenz y etravirina, que consiste en administrar a un hospedante que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , Ar,  $X^1$ ,  $X^2$  y n tienen los significados definidos anteriormente.

En una decimoséptima forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I y por lo menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El término "alquilo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo  $C_{1-10}$ " se emplea aquí para indicar un alquilo compuesto por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: grupos alquilo inferior, incluidos el metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

Cuando se emplea el término "alquilo" como sufijo que sigue a cualquier otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", de este modo se pretende indicar que un grupo alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Por tanto, por ejemplo, "fenilalquilo" indica un grupo  $R'R$ - en el que R' es un resto fenilo y R" es un resto alquileno, aquí definido, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en resto alquileno. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" deberán interpretarse de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí el término "hidroxialquilo" indica un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación.

El término "alquileno" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono [p.ej. el  $CH_2$ ]<sub>n</sub>] o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado de 2 a 10 átomos de carbono, [p.ej. -CHMe- o -CH<sub>2</sub>CH(i-Pr)CH<sub>2</sub>-], a menos que se indique otra cosa. Las valencias abiertas de un resto alquileno no están unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileno incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "alquenilo" aquí empleado indica un resto hidrocarburo sin sustituir, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y tiene un doble enlace. "Alquenilo  $C_{2-10}$ " aquí empleado indica un alquenilo compuesto por 2-10 átomos de carbono. Los ejemplos son: vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

El término "cicloalquilo" se emplea aquí para indicar un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se emplea aquí, "cicloalquilo  $C_{3-7}$ " indica un cicloalquilo compuesto por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "haloalquilo" se emplea aquí para indicar un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 ó más átomos de hidrógeno se han sustituido por halógeno. Son ejemplos de ello el 1-fluorometilo, 1-



clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, 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.

5 El término "alcoxi" aquí empleado indica un grupo -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido antes, por ejemplo: metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. "Alcoxi inferior" se emplea aquí para indicar un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" ya definido antes. Tal como se emplea aquí, "alcoxi C<sub>1-10</sub>" indica un resto -O-alquilo, en el que el alquilo es C<sub>1-10</sub>.

10 Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" se emplean aquí para indicar un grupo de la fórmula -S(=O)<sub>2</sub>R en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados aquí definidos.

El término "halógeno" o "halo" aquí empleado designa al flúor, cloro, bromo o yodo.

15 El término "ciano" se emplea aquí para indicar un átomo de carbono unido a un nitrógeno mediante un triple enlace, es decir, -C≡N. El término "nitro" se emplea aquí para indicar un grupo -NO<sub>2</sub>.

20 Los términos "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" se emplean aquí para indicar grupos NH<sub>2</sub>(alquileo), RHN(alquileo) y R<sub>2</sub>N(alquileo), respectivamente, en los que R es alquilo y tanto el alquileo y como el alquilo tienen los significados aquí definidos. Un resto "alquilamino C<sub>1-10</sub>" indica un aminoalquilo, en el que el alquilo es C<sub>1-10</sub>. Un resto "(alquil C<sub>1-10</sub>)-amino-alquileo C<sub>2-6</sub>" indica un resto (alquil C<sub>1-10</sub>)-amino(alquileo)<sub>2-6</sub> en el que el alquilo es C<sub>1-10</sub> y el alquileo es (CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>. Si el resto alquileo contiene tres o más átomos de carbono, el alquileo será lineal, p.ej. -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- o ramificado, p.ej. -(CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-.

25 El término "aminoácidos de origen natural" se emplea aquí para indicar 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 otra cosa, todos los aminoácidos utilizados en esta solicitud son de la forma L. El término "aminoácido hidrófobo" se emplea para indicar  
30 la glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano y prolina. Las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural, que se emplean sin implicar una configuración estereoquímica del punto de unión con el resto de la molécula, incluyen: hidrógeno, metilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMe, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR en el que R es -OH o -NH<sub>2</sub> y p es el número 1 ó 2, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH<sub>2</sub> en el que q es el número 3 ó 4, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH, (3-indolinil)metileno, (4-imidazolil)metileno.

35 A.-M. Vandamme y col. (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9, 187-203, 1998) describen los tratamientos clínicos HAART actuales de las infecciones de VIH-1 en el hombre, incluidas las combinaciones por lo menos de tres fármacos. La terapia antirretrovírica altamente activa (HAART) se ha realizado tradicionalmente en forma de terapia de combinación con inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de  
40 transcriptasa inversa (NNRTI) e inhibidores de proteasa (PI). Estos compuestos inhiben los procesos bioquímicos requeridos para la replicación vírica. La terapia HAART ha cambiado sustancialmente el pronóstico de las personas infectadas con VIH, pero la terapia actual continúa teniendo muchos inconvenientes que incluyen los regímenes de dosificación muy complejos y los efectos secundarios pueden ser muy severos (A. Carr y D.A. Cooper, Lancet 356(9239), 1423-1430, 2000). Además, estas terapias multifármaco no eliminan el VIH-1 y el tratamiento prolongado se traduce habitualmente en una resistencia multifármaco, limitando de este modo su eficacia en terapias  
45 prolongadas. Continúa siendo prioritario el desarrollo de nuevos productos terapéuticos que pueden utilizarse en combinación con los NRTI, los NNRTI, los PI y los inhibidores de la fusión vírica y aporten mejores tratamientos contra el VIH-1.

50 Los ejemplos de NRTI idóneos incluyen la zidovudina (AZT; RETROVIR<sup>®</sup>); la didanosina (ddI; VIDEX<sup>®</sup>); la zalcitabina (ddC; HIVID<sup>®</sup>); la estavudina (d4T; ZERIT<sup>®</sup>); la lamivudina (3TC; EPIVIR<sup>®</sup>); el abacavir (ZIAGEN<sup>®</sup>); el adefovir dipivoxil (bis(POM)-PMEA; PREVON<sup>®</sup>); el lobucavir (BMS-180194), un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa descrito en los documentos EP-0358154 y EP-0736533; 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] desarrollada por Triangle Pharmaceuticals; la β-L-FD4 (también llamada β-L-D4C o β-L-2',3'-didesoxi-5-fluor-citideno) cedido en licencia 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, desarrollado por la empresa U.S. Bioscience  
60 Inc.

Los NNRTI típicos idóneos incluyen a la nevirapina (BI-RG-587; VIRAMUNE<sup>®</sup>); la delaviradina (BHAP, U-90152; RESCRIPTOR<sup>®</sup>); el efavirenz (DMP-266; SUSTIVA<sup>®</sup>) y la etravirina (TMC-125, INTELENCE<sup>®</sup>). Otros NNRTI que se hallan actualmente en investigación incluyen, pero no se limitan a: el PNU-142721, una fuopiridina-tio-pirimidina desarrollada por Pfizer; el AG-1549 (antes de Shionogi, n° 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; el 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.

Los PI típicos adecuados incluyen al saquinavir (Ro 31-8959; INVIRASE<sup>®</sup>; FORTOVASE<sup>®</sup>); el ritonavir (ABT-538; NORVIR<sup>®</sup>); el indinavir (MK-639; CRIVAN<sup>®</sup>); el nelfinavir (AG-1343; VIRACEPT<sup>®</sup>); el amprenavir (141W94; AGENERASE<sup>®</sup>); el lasinavir (BMS-234475); el DMP-450, una urea cíclica desarrollada por Triangle Pharmaceuticals; el BMS-2322623, un azapéptido en desarrollo de Bristol-Myers-Squibb que es un PI de VIH-1 de 2ª generación; el ABT-378 desarrollado por Abbott; y el AG-1549, un imidazol-carbamato desarrollado por Agouron Pharmaceuticals, Inc.

Otros agentes antivíricos incluyen a la hidroxiaurea, la ribavirina, la IL-2, la IL-12 y el pentafúsido. La hidroxiaurea (Droxia), es un inhibidor ribonucleósido de trifosfato-reductasa, del que se ha constatado que tiene un efecto sinérgico en la actividad de la didanosina y se ha estudiado con la estavudina. La IL-2 (aldesleucina, PROLEUKIN<sup>®</sup>) se ha descrito en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299 y Chiron patentes U.S. n° RE 33,653, 4,530,787, 4,569,790, 4,604,377, 4,748,234, 4,752,585 y 4,949,314. El pentafúsido (FUZEON<sup>®</sup>) es un péptido sintético de 36 aminoácidos que inhibe la fusión del VIH-1 con las membranas diana. El pentafúsido (3-100 mg/día) se administra en forma de infusión s.c. continua o de inyección junto con el efavirenz y 2 inhibidores PI a los pacientes positivos de VIH-1 que son refractarios a la terapia de combinación triple; es preferido el uso de 100 mg/día. La ribavirina es la 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

El término "carboxi-alquilo C<sub>1-7</sub>" o "carboxi-(alquilo C<sub>1-7</sub>)" o indica un grupo C<sub>1-7</sub> alquilo ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo carboxilo.

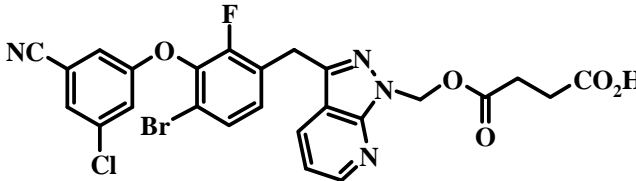
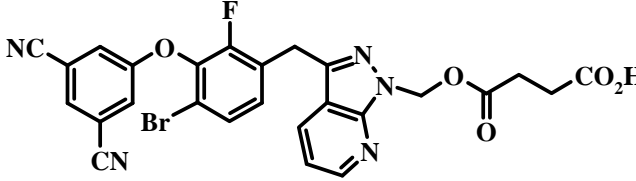
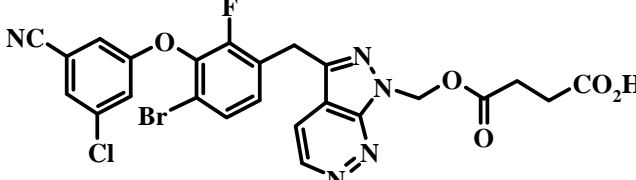
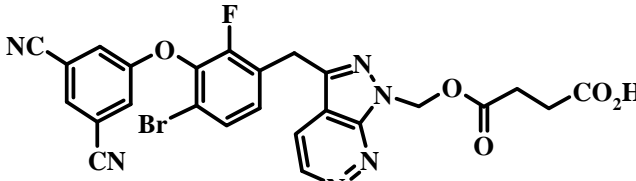
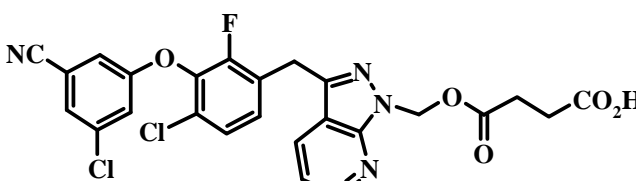
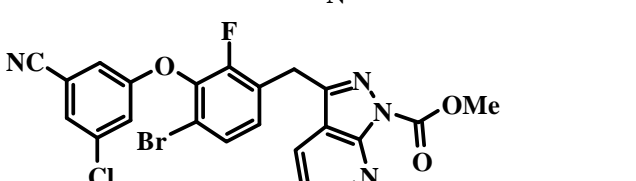
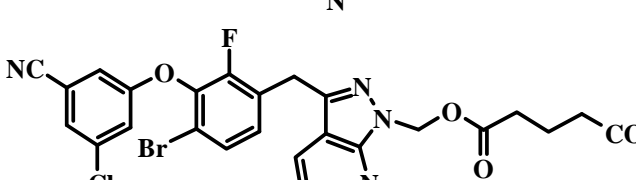
Las abreviaturas empleadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), atmósferas (atm), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC<sub>2</sub>O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro de Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-iso-propil-etilamina (DIPEA), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), sulfóxido de dimetilo (DMSO), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et<sub>2</sub>O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), isopropanol (IPA), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO<sub>2</sub>- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), fenilo (Ph), propilo (Pr), isopropilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et<sub>3</sub>N), triflato o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me<sub>3</sub>Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional incluye los prefijos normal (n), iso (i), secundario (sec), terciario (tert) y neo, que tienen su significado habitual cuando se refieren al resto alquilo (J. Rigaudy y D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

#### 50 Compuestos y obtención

Los ejemplos de compuestos representativos abarcados por y contenidos dentro del alcance de la presente invención se recogen en la tabla siguiente. Estos ejemplos y las obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica la presente invención. No deben considerarse como limitadores del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en el programa informático AUTONOM<sup>™</sup> v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si hubiera alguna discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a tal estructura, entonces se deberá conceder prevalencia a la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura, por ejemplo con trazo de negrita o discontinua, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse en el sentido que contiene a todos los estereoisómeros de la misma.

Tabla 1

n°	Estructura	EM	p.f.
I-1		585 (M-H)	183-184
I-2		577,0397	
I-3			172,6-173,9
I-4			175,2-176,5
I-5			173,0-174,8
I-6		516,518 [M+H]	164,0-165,0
I-7			149,8-150,7

n°	Estructura	EM	p.f.
I-8		530,532 [M+H]	71,1-73,0
I-9			155,0-156,0
I-10			146,0-147,0
I-11			139,0-140,0
I-12			166,1-169,9
I-13			119,0-122,0
I-14			176,0-178,0

n°	Estructura	EM	p.f.
I-15			159,0-160,0
I-16		500,502 [M+H]	195,5-196,9
I-17		563, 565 [M+H]	187,7-188,5
I-18			
I-19		559 [M+H]	
I-20			166,1-166,9
I-21			157,7-159,3
I-22		542,0269	

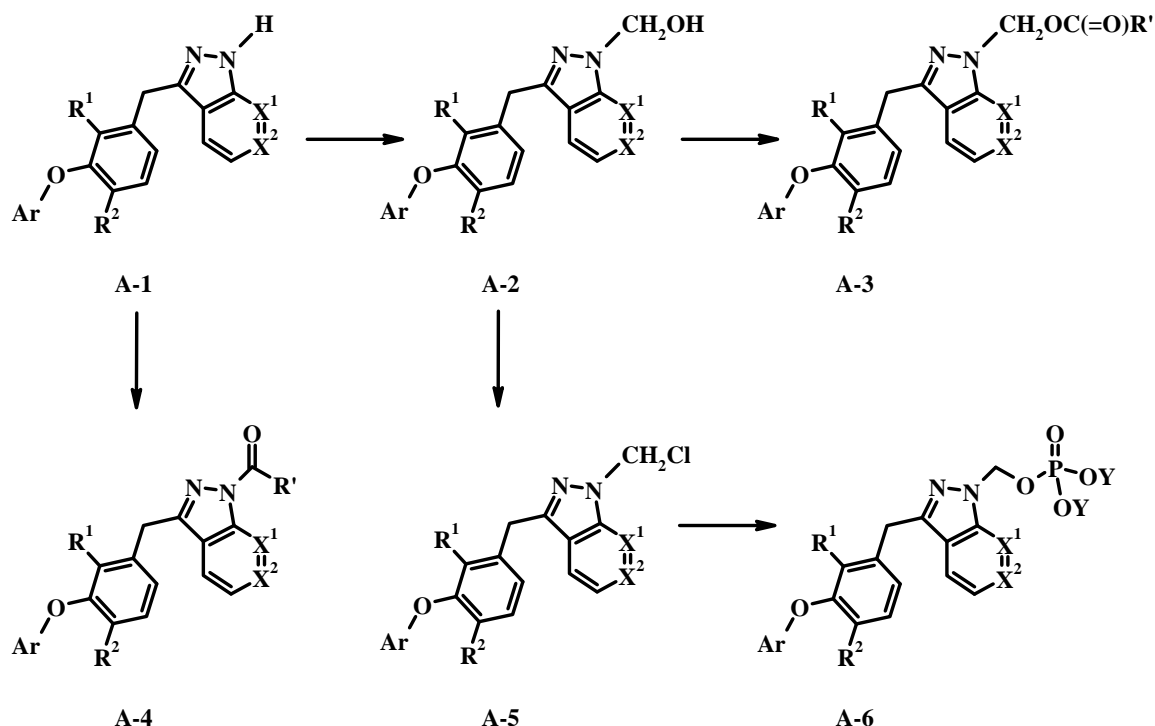
Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos representados y descritos en los siguientes esquemas de reacción ilustrativos. Los materiales de partida y los reactivos empleados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales, suministrados por proveedores tales como Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost e I. Fleming (coordinadores), vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky y C.W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención, pudiendo introducirse varias modificaciones a dichos esquemas de reacción, que los expertos en la materia comprenderán fácilmente después de haber asimilado la descripción contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquema de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificar, si se desea, empleando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas, la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando técnicas convencionales, que incluyen la determinación de las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se diga lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo en atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica, en un intervalo de temperaturas de -78°C a 150°C, con preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. a 20°C.

Algunos compuestos de los esquemas siguientes se representan con sustituyentes de carácter general, pero los expertos comprenderán inmediatamente que la naturaleza de los grupos R puede variarse para obtener los diversos compuestos contemplados en esta invención. Las fórmulas generales de los esquemas son meramente ilustrativas y no pretenden implicar una limitación del alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas. Además, las condiciones de reacción ejemplares y alternativas se conocen perfectamente. Las secuencias de reacción de los ejemplos siguientes no implican ningún límite para el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones.

#### ESQUEMA A



Se obtienen los derivados N-aciloximetilo (A-3) de los compuestos de la fórmula I tratando un pirazol fusionado con formaldehído para formar el alcohol A-2, que después se acila con un haluro de acilo, un anhídrido de ácido o un

derivado activado de ácido carboxílico, obteniéndose el compuesto A-3 en el que R' es carboxi-alquilo C<sub>2-5</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, aminoalquilo C<sub>1-10</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-10</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, aminoalcoxi C<sub>1-10</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alcoxi C<sub>1-10</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alcoxi C<sub>1-10</sub>, NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>, fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido o C(=O)R' comprende un alfa-aminoácido. Los derivados N-acilo (A-4) se obtienen de modo similar, excepto que se omite el tratamiento con formaldehído y se acila el nitrógeno del pirazol con un haluro de acilo, un anhídrido o un derivado activado de ácido carboxílico. Los derivados fosforiloximetilo (A-6) se obtienen a partir del correspondiente compuesto clorometilo (A-5) por desplazamiento con un diéster de un ácido dialquifosfórico, obteniéndose el compuesto A-6 en el que Y es alquilo que después puede desalquilarse, obteniéndose el compuesto A-6 en el que Y es hidrógeno, un metal alcalino o una sal catiónica alcalina. Los pirazoles requeridos de la fórmula A-1, que son productos previos de síntesis, se han descrito por J. Kennedy-Smith y col. en el documento U.S. 11/893,349 registrado con fecha 15 de agosto de 2007 y que se incorpora a la presente en su totalidad como referencia. Los procedimientos para obtener los compuestos de la fórmula A-1 podrán encontrarse en los ejemplos de referencia que aquí se incluyen.

Los ácidos carboxílicos activados que pueden utilizarse para obtener los compuestos de la presente invención se han estudiado intensamente para las reacciones de condensación de péptidos y también serían idóneos un gran número de métodos alternativos. Los derivados fosfato de hidroximetilo se obtienen a partir de los correspondientes derivados clorometilo que se tratan con un fosfato de dialquilo, obteniéndose el correspondiente fosfonato de dialquilo que se desalquila para obtener los compuestos de la presente invención.

#### Ensayos biológicos

La capacidad de los pirazoles fusionados (A-1) producidos "in vivo" para inhibir la HIVRT puede determinarse mediante un ensayo de inhibición enzimática descrito en el ejemplo 9. El problema a resolver consiste en entregar una cantidad suficiente de inhibidor de la transcriptasa del VIH-1 para poder bloquear la replicación vírica y suprimir la formación de cepas resistentes. Los ensayos farmacocinéticos de los ejemplos 10 y 11 se llevan a cabo para evaluar el nivel de pirazoles formados en la circulación sistémica después de la administración oral de una dosis de profármaco.

#### Dosificación y administración

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación y vehículos para la administración oral. 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, incluidas la continua (gota a gota intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente mejorador de penetración), bucal, nasal, inhalación y supositorios, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es en general el oral aplicando un régimen conveniente de dosificación diaria, que puede ajustarse al grado de dolor y respuesta del paciente al principio activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, puede envasarse dentro de una forma de composición farmacéutica y dosificación unitaria. Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz del ingrediente activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria que se pretenda emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes 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" indica formulaciones sólidas o líquidas del compuesto activo y los expertos en la materia sabrán entender que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones en función del órgano o tejido diana y de la dosis y de los parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente" empleado en la descripción indica un compuesto que es útil para preparar una composición farmacéutica, es sano en general, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye a los excipientes aceptables para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico en humanos. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos, pero en general se administran mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos idóneos, elegidos atendiendo a la vía de administración pretendida y a la práctica farmacéutica estándar.

Una forma "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al ingrediente activo, que está ausente en la forma no salina y puede incluso afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una 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 con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo con 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-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 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 presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, por ejemplo con la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Es obvio que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos) aquí definidas de una misma sal de adición de ácido.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que el resto es útil para fabricar la composición farmacéutica y es generalmente seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, las tabletas, las píldoras, las cápsulas, los sellos, los supositorios y los gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o varias sustancias que actúan además como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo se halla en general en forma de sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla en general con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compactan en forma y tamaño deseados. Los vehículos idóneos incluyen, pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las formulaciones sólidas pueden contener, además del principio activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también apropiadas para la administración oral e incluyen la formulación líquida que incluye a las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Estas incluyen las preparaciones de forma sólida que se pretende convertir en preparaciones en forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse también en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitano o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el principio activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el principio activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo las gomas naturales o sintéticas, las resinas, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en formas unitarias de dosificación de tipo ampollas, jeringuillas prerrellenadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis a los que se añade un conservante. Las composiciones pueden adoptar 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 o no acuosos, incluyen al 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 conservantes, humectantes, emulsionantes o agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma de polvo, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución para la constitución antes del uso con un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, 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 emplastro (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 diclorodifluorometano, el triclorofluorometano 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 lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Los formuladores expertos podrán modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones para una vía de administración concreta sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

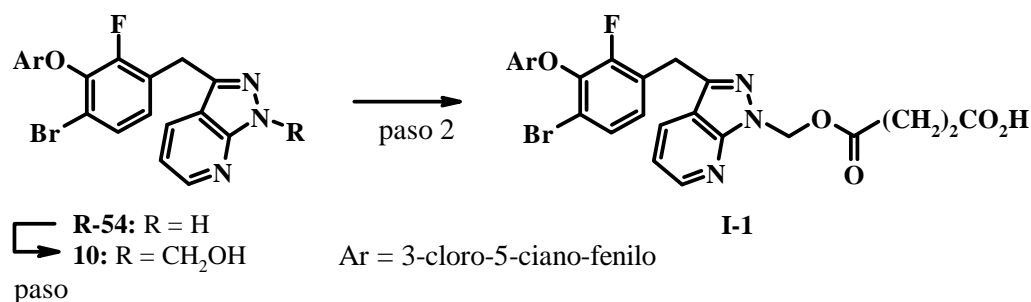
El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida 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 podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, 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 hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

En las formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o su sal puede administrarse en combinación con otros agentes antivíricos, por ejemplo inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, otros inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa o inhibidores de integrasa o antagonistas de CCR<sub>5</sub> o de CXCR<sub>4</sub>. Además se han identificado compuestos, que bloquean la fusión vírica con el CD4 y dichos compuestos pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención. Cuando el principio activo o su derivado o su sal se administran en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede resultar incrementada con respecto a la que posee el compuesto original. Cuando el tratamiento consiste en una terapia de combinación, la administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósido. La "administración concurrente" empleada 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 llevarse a cabo mediante una formulación única que contenga dos o más principios activos o mediante la administración prácticamente simultánea de dos o más formas de dosificación con un único principio activo. Por otro lado, el tratamiento de una infección del VIH-1 tal como se emplea aquí incluye también el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado con o mediado por la infección del VIH-1 o de los síntomas clínicos de la misma.

#### Ejemplo 1

succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetilo} (I-1)



paso 1 - En atmósfera de gas inerte se agita a 60°C durante una noche una mezcla del R-54 (1,6 g), una solución acuosa de formaldehído al 37 % y MeOH. Se evapora el MeOH, se diluye la solución resultante con H<sub>2</sub>O y se filtra el precipitado resultante, se lava con H<sub>2</sub>O y se seca con aire, obteniéndose 1,63 g del compuesto 10.

paso 2 - A una suspensión del 10 (0,488, 1 mmol), anhídrido succínico (0,15 g, 1,5 mmoles), DMAP (6,1 mg, 0,05 mmoles) y DCM (10 ml) se le añade a t.amb. la DIPEA (0,28 ml, 1,63 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. La solución se vuelve homogénea en 10 min. Pasada 1 h se diluye la mezcla reaccionante con más DCM (20 ml) y se lava con HCl acuoso del 10%, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se tritura el residuo gomoso con EtOAc y se trata con ultrasonidos, formándose un polvo blanco que se filtra, se lava con EtOAc y se seca, obteniéndose 0,4 g del compuesto I-1. Se recuperan otros 0,1 g en una segunda recogida a partir de las aguas madres. Análisis elemental calculado para el C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>BrClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 51,09; H, 2,92; N, 9,53; hallado: C, 51,01; H, 2,93; N, 9,52.

Se obtiene el compuesto I-2 de modo similar, excepto que en el paso 1 se emplea el 5-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofталonitrilo (R-58) en lugar del R-54.

#### Ejemplo 2

succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo} (I-3)

paso 1 - Se agita a 67°C durante 35 h una suspensión de 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (R-73, 1,32 g, 2,88 mmoles), formaldehído acuoso del 37 % (100 ml) y MeOH (100 ml). Se evaporan los disolventes volátiles, se diluye el residuo con H<sub>2</sub>O, se filtra el precipitado resultante, se lava con H<sub>2</sub>O y se seca con aire, obteniéndose 1,27 g de 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-hidroximetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (12).

5 paso 2 – En atmósfera de gas inerte se agita a t.amb. durante 3 h una mezcla del 12 (1,28 g, 2,62 mmoles), anhídrido succínico (0,39 g, 3,93 mmoles), DMAP (16 mg, 0,13 mmoles), DIPEA (0,73 ml, 4,19 mmoles) y DCM (65 ml). Se evaporan los disolventes volátiles y se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 al 4% de MeOH), obteniéndose 0,75 g del compuesto I-3 en forma de sólido marrón, que se seca durante una noche con vacío a 110°C. Análisis elemental calculado para el C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>BrClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: C, 48,29; H, 2,85; N, 11,73; hallado: C, 48,31; H, 2,68; N, 11,57.

10 De modo similar se obtiene el compuesto I-4 excepto que en el paso 1, se reemplaza el R-73 por el 5-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofalonnitrilo (R-77).

De modo similar se obtiene el compuesto I-5 excepto que en el paso 1, se reemplaza el R-73 por el 5-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (R-73a).

15 De modo similar se obtiene el compuesto I-7 excepto que en el paso 2, se reemplaza el anhídrido succínico por la dihidropirano-2,6-diona (anhídrido glutárico).

20 De modo similar se obtiene el compuesto I-10 excepto que en el paso 2, se reemplaza el ácido succínico por la 1,4-dioxano-2,6-diona (CASRN 4480-83-5)

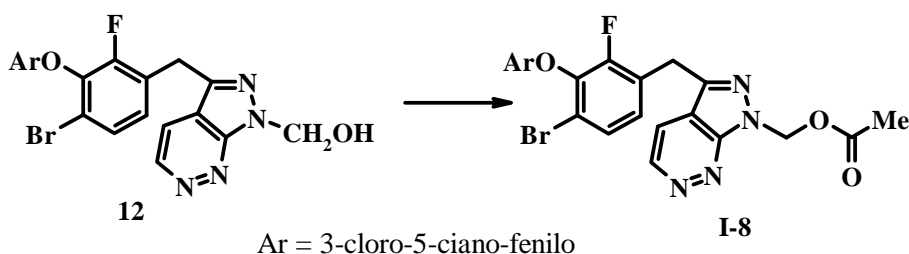
De modo similar se obtiene el compuesto I-12 excepto que en el paso 1, se reemplaza el R-73 por el 5-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofalonnitrilo (R-73b).

25 De modo similar se obtiene el compuesto I-14 excepto que en el paso 1, se reemplaza el R-73 por el 3-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (R-73a) y en el paso 2 se reemplaza el anhídrido succínico por anhídrido glutárico.

30 De modo similar se obtiene el compuesto I-15 excepto que en el paso 2 se reemplaza el anhídrido succínico por la 2,7-oxepanodiona (anhídrido adípico, CASRN 2035-75-8).

### Ejemplo 3

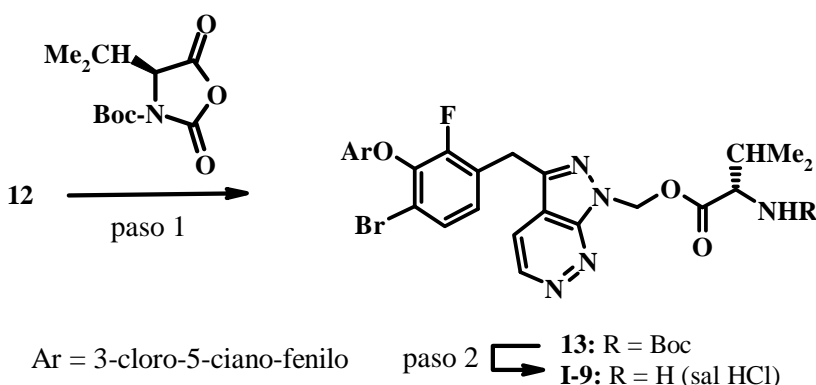
acetato de 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo (I-8)



35 A una solución del 12 (0,1 g, 0,2 mmoles) en DCM (3 ml) se le añaden piridina (0,08 ml, 1,0 mmoles) y anhídrido acético (612 mg, 6 mmoles). Se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche en atmósfera inerte. Sigue observándose la presencia de material de partida, se añaden más partes alícuotas de piridina (0,08 ml) y Ac<sub>2</sub>O (0,612 g) y se agita la mezcla resultante a 55°C durante aprox. 5 h. Se evaporan los componentes volátiles y se purifica el residuo en dos lotes por CCF preparativa a través de SiO<sub>2</sub>, las placas se revelan con EtOAc al 60% en hexano que contienen un 1% de TEA. Se eluye el producto de la placa y se cristaliza en DCM/hexano, obteniéndose 0,076 g del compuesto I-8: Análisis elemental calculado para el C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>BrClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 49,79; H, 2,66; N, 13,20; hallado: C, 49,87; H, 2,63; N, 12,92.

### Ejemplo 4

45 (S)-2-amino-3-metil-butirato de 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo; sal clorhidrato (I-9)

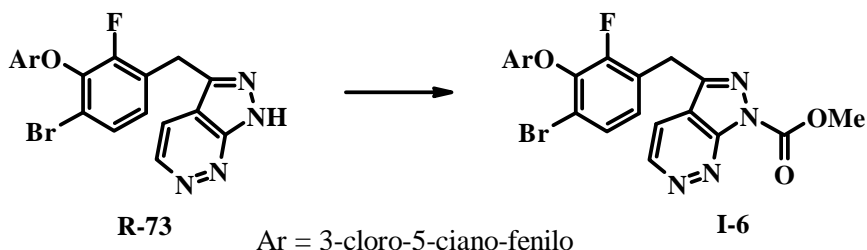


5 paso 1 - A una solución del 12 (0,200 g, 0,4 mmoles) y DMF anhidra (5 ml) se le añade la TEA (0,2 equiv.) y (S)-valina-N-carboxianhídrido (0,117 g, 0,48 mmoles). Se agita la solución resultante a t.amb. durante 2 h. Se reparte la solución resultante entre volúmenes iguales de EtOAc y H<sub>2</sub>O y se separa la fase EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa revelando con MeOH al 3,5% en DCM que contiene un 1% de TEA, obteniéndose 250 mg del compuesto 13 en forma de aceite viscoso amarillo.

10 paso 2 - Se hace burbujear una corriente de Ar por un vial que contiene el 13 (55 mg, 0,07 mmoles), Et<sub>2</sub>O (1 ml) y una varilla agitadora y se le añade HCl 1,0 M en Et<sub>2</sub>O (0,21 ml). Se retira el tubo de entrada de Ar, se cierra el vial con tapón y se agita durante 3,5 h. Se centrifuga el sólido y se decanta el líquido. Se suspende el sólido dos veces en EtOAc/hexano, se centrifuga y se decanta el líquido. La mezcla sigue conteniendo material de partida, el proceso se repite excepto que se añade una parte alícuota más de HCl/ dioxano (2,5 equiv.) y se agita la solución durante 6 h. Se obtiene un segundo lote de 50 mg de modo similar y se reúnen los productos. Se seca el producto en bruto en una estufa conectada al vacío, obteniéndose 64 mg del compuesto I-9.

#### Ejemplo 5

3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de metilo (I-6)



20 A una solución del R-73 (0,200 g, 0,44 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se le añade el Me<sub>3</sub>SiCN (0,19 ml, 1,54 mmoles) y después 0,95 ml de una solución de cloroformiato de metilo (0,105 g) y MeCN (2 ml). Se agita la solución resultante a t.amb. durante 1 h. Se reparte la mezcla resultante entre H<sub>2</sub>O y EtOAc, se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran, se concentran y se añade EtOAc/hexano, formándose un precipitado sólido. Se tritura el sólido repetidamente con Et<sub>2</sub>O/ hexano, obteniéndose 0,061 del compuesto I-6 en forma de sólido amarillo, que se seca durante una noche una estufa conectada al vacío.

30 De modo similar se obtienen los compuestos I-9 y I-20 excepto que se reemplaza el cloroformiato de metilo por cloroformiato de etilo y cloroformiato de isopropilo, respectivamente.

#### Ejemplo 6

3-[3-(1-acetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-6-bromo-2-fluor-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (I-16)

35 A una solución del R-73 (0,050 g, 0,11 mmoles) y MeCN seco (3 ml) se le añade el Me<sub>3</sub>SiCN (0,1 ml, 7 equivalentes) y cloruro de acetilo (0,013 g, 0,48 ml de una solución de 27 mg de AcCl y 1,0 ml de MeCN). Se agita a t.amb. durante 15 min y se le añaden sucesivamente H<sub>2</sub>O (20 ml), EtOAc (30 ml) y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (5 ml). Se separa la fase EtOAc y se concentra. Se recoge el residuo en DCM, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra, se concentra y se purifica el producto por recristalización en DCM/hexanos, obteniéndose 0,39 g del compuesto I-16 en forma de polvo ligeramente marrón.

40

De modo similar se obtiene el 3-{6-bromo-2-fluor-3-[1-(piridina-3-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil]-fenoxi}-5-cloro-benzonitrilo, excepto que se reemplaza el cloruro de acetilo por cloruro de nicotinoilo, obteniéndose el compuesto I-17: Análisis elemental calculado para el  $C_{25}H_{13}BrClFN_6O_2$ : C, 53,26; H, 2,32; N, 14,91; hallado: C, 53,31; H, 2,22; N, 14,72.

#### Ejemplo 7

(2-amino-etil)-metil-amida del ácido 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxílico; sal clorhidrato (I-19)

5 paso 1 – En un vial secado en la estufa se introducen la DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmoles), carbamato de tert-butil-2-(metilamino)etilo (132,4 mg, 0,76 mmoles, CASRN 122734-32-1) y DCM (2 ml). En un matraz de microondas secado en la estufa se introducen el carbonato de bistriclorometilo (0,090 g) y DCM (4 ml) y se enfría a 0°C. Con una jeringuilla se vierte la primera solución sobre la solución del carbonato enfriada durante aprox. 2 min, se agita a 0°C durante 5 min y se deja calentar a t.amb. A la solución resultante se le añade el R-54 (0,350 g) y después la piridina (0,2 ml). En un tubo sellado se calienta la mezcla resultante a 70°C durante aprox. 16 h. Se filtra el material sólido. Tanto el sólido como el líquido filtrado contienen material de partida y la urea buscada. Se purifica el producto en bruto empleando tres placas de CCF preparativa que se revelan con EtOAc al 75% en hexano. Se aplica el producto recuperado de las placas a otra placa de CCF preparativa y se revela sucesivamente con EtOAc al 45% en hexano y después con EtOAc al 50% en hexano, después se eluye de la placa. Se tritura el producto resultante con Et<sub>2</sub>O/hexano y se filtra, obteniéndose 0,018 g de la correspondiente Boc-urea (14).

25 paso 2 – A una solución del 14 (0,035 g, 0,053 mmoles), DCM (2 ml), EtOAc (6 gotas) y MeOH (3 gotas) se le añade HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O (0,13 ml), se agita durante 1 h y después se le añade una parte alícuota más de HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O. Pasada 1 h se observa poca reacción y se añade HCl 1M en dioxano (0,1 ml). Se agita durante 1 h, se evaporan los disolventes volátiles y se tritura el residuo con Et<sub>2</sub>O/hexano (1:1), se filtra y se seca en una estufa conectada al vacío, obteniéndose 31 mg del compuesto I-19 en forma de polvo blanco.

#### Ejemplo 8

30 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de 2-dimetilamino-1-metil-etilo; sal clorhidrato (I-13)

35 paso 1 – En un vial secado en la estufa se mezclan el 1-dimetilamino-2-propanol (0,73 ml, 6 mmoles), piridina seca (0,5 ml, 0,5 equiv.) y DCM (2,5 ml). En un segundo matraz secado en la estufa se introducen fosgeno (0,6 ml, 1 equiv., solución al 20% en tolueno) y DCM seco (10 ml), se mantiene la solución en atmósfera de N<sub>2</sub> y se enfría a -40°C. Se añade por goteo el contenido del vial y se agita la solución resultante a -40°C durante 5 min, después se deja calentar a t. amb. A la solución resultante se le añade el R-73 (0,225 g, 0,49 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante 3 h. Se diluye la solución con Et<sub>2</sub>O y se decanta la fase líquida para separarla del precipitado formado. Se lava el sólido dos veces con Et<sub>2</sub>O (2 x 20 ml), se reúnen las soluciones sobrenadantes y se concentran. Se reparte el residuo entre EtOAc (30 ml) y una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 2,5 % (30 ml). Se lava la solución EtOAc con un volumen igual de salmuera, se seca, se filtra y se concentra. Se disuelve el éster en DCM (2 ml) y se le añaden 0,5 ml de una solución (1 M) de HCl en Et<sub>2</sub>O. Se agita la solución resultante durante 10 min, se decanta el sobrenadante Et<sub>2</sub>O/DCM, se recoge el residuo en Et<sub>2</sub>O, se concentra y se seca en una estufa conectada al vacío, obteniéndose 0,118 g del compuesto I-13 que contiene aprox. un 12% del R-73.

#### Ejemplo 9

45 fosfato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo} (I-18)

50 paso 1 – A una suspensión del 10 (1,24 g, 2,54 mmoles) y DCM (100 ml) se le añade el cloruro de tionilo (2 ml). Se agita la solución resultante durante 1 h, se concentra y se suspende de nuevo en benceno y de concentra de nuevo, obteniéndose 1,32 g del 3-[6-bromo-3-(1-clorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-2-fluor-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (16) en forma de espuma amarilla, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

55 paso 2 - A una mezcla del 16 (1,28 g, 2,54 mmoles), fosfato de di-tert-butilo (1,06 g, 5,08 mmoles), en MeCN (70 ml) se le añade Ag<sub>2</sub>O (0,59 g, 2,54 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 d. Se filtra la mezcla resultante a través de CELITE<sup>®</sup>, se concentra el líquido filtrado y el producto en bruto se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0 al 1% de MeOH), obteniéndose 1,1 g de fosfato de 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetilo y di-tert-butilo (18).

60 paso 3 – A una solución del 18 (0,179 g) en DCM (2 ml) se le añade el TFA (1 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 1 min. Se eliminan los disolventes con una corriente de N<sub>2</sub> manteniendo la solución a t.amb. o por debajo. Se añade benceno (10 ml) al residuo y se elimina el benceno con vacío manteniendo el baño a t.amb. o por debajo. Se agita el residuo en MeCN anhidro y se le añade una solución acuosa 1,00 N de NaOH (0,53 ml), con lo cual se forma un sólido blanco. Se agita la suspensión durante 5 min, después se filtra, se lava con MeCN y se seca

el sólido en un desecador conectado al vacío y después se seca durante una noche con alto vacío, obteniéndose 0,129 g del compuesto I-18 en forma de sólido blanco: RMN ( $D_2O$ )  $\delta$  = 4,32 (2H, s,  $CH_2$ ), 5,95 (2H, d,  $CH_2O$ ), 7,07-7,41 (6H, m, Ar), 8,01 (1H, d, Ar), 8,47 (1H, d, Ar).

#### 5 Ejemplo 10

Ensayo de transcriptasa inversa del VIH heteropolímero: determinación de la  $IC_{50}$  del inhibidor

Se efectúa el ensayo de la RT del VIH-1 en placas del tipo Millipore MultiScreen MADVNOB50 de 96 hoyos, empleando enzima recombinante purificada y un molde-cebador del tipo poli(rA)/oligo(dT)<sub>16</sub> en un volumen total de 50  $\mu$ l. Los componentes del ensayo son 50 mM Tris/HCl, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 6 mM  $MgCl_2$ , 5  $\mu$ M dTTP, 0,15  $\mu$ Ci dTTP-[ $H^3$ ], 5  $\mu$ g/ml de poli(rA) prefusionada con 2,5  $\mu$ g/ml de oligo(dT)<sub>16</sub> y un intervalo de concentraciones de inhibidor, con una concentración final de DMSO del 10%. Se inician las reacciones añadiendo 4 nM de la RT del VIH-1 y después de una incubación a 37°C durante 30 min, se interrumpen por adición de 50  $\mu$ l de TCA del 20 % enfriado con hielo, se deja precipitar a 4°C durante 30 min. Se recogen los precipitados aplicando vacío a la placa y lavando sucesivamente con 3 x 200  $\mu$ l de TCA del 10% y 2 x 200  $\mu$ l de etanol del 70%. Finalmente se secan las placas y se determina la radiactividad en un contador del tipo Packard TopCounter después de la adición de 25  $\mu$ l de líquido de centelleo por hoyo. Se calculan las  $IC_{50}$  trazando una gráfica del % de inhibición frente al  $\log_{10}$  de las concentraciones de inhibidor. En la tabla 2 se recogen datos representativos de  $IC_{50}$ .

Tabla 2

Compuesto	$IC_{50}$ $\mu$ M
I-3 <sup>1</sup>	0,0049
I-5	0,0074

1. sal sódica

20

#### Ejemplo 11

Determinación de parámetros farmacocinéticos en ratas

Se emplean ratas macho enteras del tipo IGS Wistar Han Rats CrI:WI(GLx/BRL/Han)IGS BR (Hanover-Wistar) que pesan 200-250 g. Se emplean grupos de dos ratas para cada nivel de dosis de un compuesto experimental. Se permite 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 acuosa que contiene 5 mg de hipromelosa 2910, USP (50 cps); 4 mg de polisorbato 80, NF; 9 mg de alcohol bencílico, NF; cantidad suf. de agua para inyección, USP, 2 ó 25 mg/kg del R-73 y se administra por vía oral mediante gavaje (sobrealimentación forzada a través de sonda esofágica). Se extrae una muestra de sangre (0,3 ml) de las ratas tratadas al cabo de: 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, y 8 h mediante una cánula yugular y al cabo de 24 h por punción cardíaca. Se recogen muestras en tubos que contienen oxalato potásico/NaF y se almacenan sobre hielo durante el procedimiento de recogida de muestras. Se centrifugan las muestras en una centrifuga refrigerada a -4°C tan pronto como sea posible y se almacenan las muestras de plasma en un congelador a -80°C hasta el momento del análisis. Se mezclan partes alícuotas de plasma (0,05 ml) con 0,15 ml de acetonitrilo que contiene 200 ng/ml de patrón interno. Se prepara un conjunto de patrones de calibrado mezclando partes alícuotas de 0,05 ml de plasma de las ratas no tratadas con 0,15 ml de acetonitrilo que contiene 200 ng/ml de patrón interno. Se somete intensamente al vórtice cada muestra de plasma y de patrón de calibrado y después se centrifuga a 3500 rpm durante 20 min para precipitar la proteína. Se trasvasa el líquido sobrenadante (150  $\mu$ l cada vez) de la centrifugación a una placa de 96 hoyos para el análisis LC/EM/EM.

40 Análisis de las muestras – Se analizan los profármacos por cromatografía de líquidos de alta eficacia combinada en tándem con la espectrometría de masas (HPLC/EM/EM). Se coloca una columna de guarda BDS C18 antes de la columna ACE C18 50 x 2,1 mm (5 mm) que se emplea para la separación. Para el proceso de ionización se elige el modo de ionización de electrospray (ESI). La fase móvil A contiene acetato amónico 5 mM en agua con un 0,1% de ácido fórmico y la fase móvil B contiene una mezcla 50:50 de MeOH:acetonitrilo con un 0,1% de ácido fórmico. La elución se realiza con el siguiente gradiente con un caudal de 0,3 ml/min:

tiempo	% A	% B
0 min	100	0
0,5 min	100	0
2,0 min	0	100
3,1 min	100	0
4,0 min	100	0

Los datos representativos de los compuestos de la presente invención se recogen en la tabla 3.

Ejemplo 12

Determinación de parámetros farmacocinéticos en perros

Se emplean perros hembra intactos del tipo Marshall Farms Beagle que pesan 8-13 kg. Se emplean grupos de dos ratas para cada nivel de dosis de un compuesto experimental. Se permite 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 acuosa que contiene 5 mg de hipromelosa 2910, USP (50 cps); 4 mg de polisorbato 80, NF; 9 mg de alcohol bencílico, NF; cantidad suf. de agua para inyección, USP; 2 ó 25 mg/kg del R-73 y se administra por vía oral mediante gavaje. Se extrae una muestra de sangre (1,0 ml) de los perros tratados al cabo de: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h de la vena yugular. Se recogen muestras en tubos que contienen oxalato potásico/NaF y se almacenan sobre hielo durante el procedimiento de recogida de muestras. Se centrifugan las muestras en una centrífuga refrigerada a -4°C tan pronto como sea posible y se almacenan las muestras de plasma en un congelador a -80°C hasta el momento del análisis. Se mezclan partes alícuotas de plasma (0,05 ml) con 0,15 ml de acetonitrilo que contiene 200 ng/ml de patrón interno. Se prepara un conjunto de patrones de calibrado mezclando partes alícuotas de 0,05 ml de plasma de las ratas no tratadas con 0,15 ml de acetonitrilo que contiene 200 ng/ml de patrón interno. Se somete intensamente al vórtice cada muestra de plasma y de patrón de calibrado y después se centrifuga a 3500 rpm durante 20 min para precipitar la proteína. Se trasvasa el líquido sobrenadante (150 µl cada vez) de la centrifugación a una placa de 96 hoyos para el análisis LC/EM/EM. Los análisis de las muestras se realizan del modo indicado en el ejemplo anterior.

TABLA 3						
comp. nº	dosis	rata		dosis	perro	
		AUC <sub>0→∞</sub> ng·h/ml	C <sub>máx</sub> (ng/ml)		AUC <sub>0→∞</sub> ng·h/ml	C <sub>máx</sub> (ng/ml)
R-73	2	992	85	2	64	13
I-3	25	18700	1520	11,7	5930	958
I-7	2	969	90	2	1950	299
I-15	2	3710	319	2	2860	531
I-9	2	1239	121	2	2360	469

Ejemplo 13

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de interés para la administración por diversas vías se fabrican del modo descrito en este ejemplo.

Composición para la administración oral (A)

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

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%

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	cantidad
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

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

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	cantidad
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suficiente	hasta isotónico
agua para inyectables	100 ml

- 5 Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyectables. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. Se completa la solución hasta el peso deseado con el resto de agua para inyectables, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio (E)

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

- 10 Se funden los ingredientes a la vez, se mezclan sobre un baño de vapor y se vierten en moldes, cuya capacidad total es de 2,5 g.

Formulación tópica (F)

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

- 15 Se mezclan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan aprox. a 60°C con agitación. Después se añade con agitación intensa una cantidad suficiente de agua aprox. a 60°C para emulsionar los ingredientes y finalmente se completa la cantidad de agua hasta aprox. 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal (G)

- 20 Se preparan diversas suspensiones acuosas que contienen aprox. 0,025-0,5 por ciento de compuesto activo como formulaciones de nebulizador nasal. Estas formulaciones contienen opcionalmente ingredientes no activos del tipo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulizador nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada que entregue por ejemplo de 50 a 100 microlitos de formulación por actuación. Un régimen típico de dosificación es 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

25





el exceso de TFA. Se disuelve de nuevo el aceite en bruto en DCM, se enfría a 0°C y se le añade NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Se extrae la mezcla con DCM y se lava con agua y salmuera. Se seca el DCM (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite amarillo. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con hexano/ EtOAc (90:10), de este modo se obtienen 15,0 g (80%) del compuesto R-4c.

5 paso 6 - En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introduce el R-4c (8,0, 21,12 mmoles) y EtOH absoluto. Se añaden el cloruro amónico (2,26 g, 42,244 mmoles), agua (30 ml) e hierro (1,17 g, 21,12 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante y se calienta a 80°C durante 4 h. Una vez consumido el R-4c se filtra la mezcla heterogénea a través de un lecho de CELITE® y se lava la torta del filtro con EtOAc. Se extrae el líquido filtrado acuoso con EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se reúnen los extractos de EtOAc, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtran. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite pálido que se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con hexano/EtOAc (85: 15), obteniéndose 6,0 g (87%) del compuesto R-5a.

10 paso 7 - En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introduce el MeCN anhidro (15 ml) en una corriente continua de nitrógeno. Se añade el Cu(II)Cl<sub>2</sub> (0,083 g, 0,624 mmoles) y nitrito de tert-butilo (0,064 g, 0,624 mmoles). Se calienta la mezcla a 70°C durante 30 min. A esta mezcla se le añade en una sola porción el R-5a (0,100 g, 0,624 mmoles) y se continúa la agitación durante 2 h más. Una vez consumidos los materiales de partida se enfría la mezcla a t.amb. y se trata la mezcla reaccionante con HCl acuoso del 10 %. Se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen los extractos y se lavan con agua y salmuera. Se seca el extracto de EtOAc (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtra. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite ligeramente marrón que se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con hexano/EtOAc (96:4), obteniéndose 0,080 g (76%) del compuesto R-5b.

15 paso 8 - Se purga con nitrógeno un matraz de fondo redondo de 100 ml seco, se introduce en él el R-5b (2,0 g; 5,43 mmoles), se disuelve en THF (20 ml) y se agita en una corriente de nitrógeno. Se añade el LiOH (0,46 g; 10,86 mmoles) y después 5 ml de agua desionizada. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h en una corriente continua de nitrógeno. Se trata la mezcla heterogénea a 0°C con HCl acuoso del 10 %. Se agita la mezcla reaccionante durante 15 minutos más. Se extrae la mezcla en bruto con EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se secan los extractos orgánicos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtran. Se elimina el disolvente con vacío y se emplea el ácido R-1 en bruto sin más purificación.

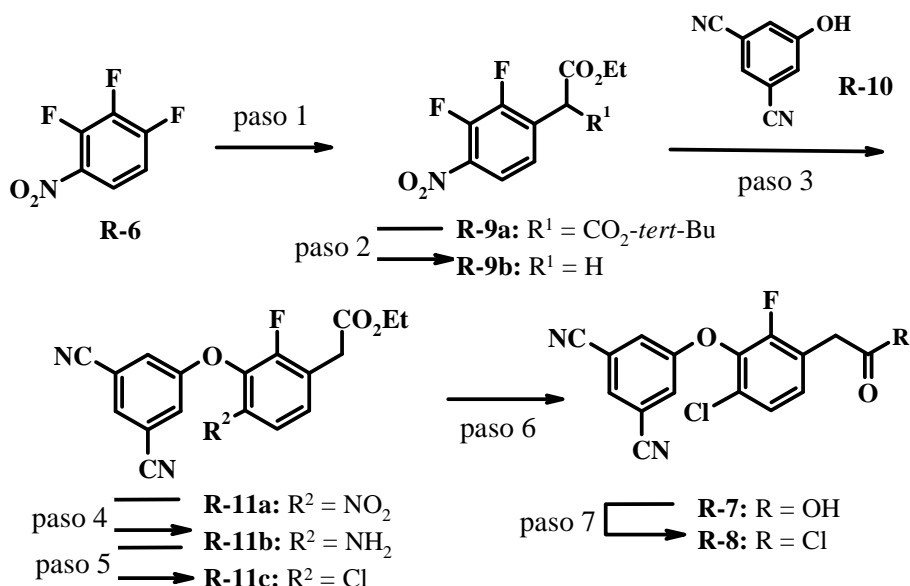
20 paso 9 - En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introducen el R-1 (0,200 g, 0,520 mmoles) y 5 ml de DCM y se agita la solución a t.amb. en atmósfera de nitrógeno. Se añade por goteo a la solución el cloruro de tionilo (0,061 g, 0,520 mmoles) y después una sola gota de DMF. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se eliminan con vacío el exceso de disolvente y el cloruro de tionilo, obteniéndose el ácido carboxílico R-2 en forma de aceite amarillo en bruto, que se emplea en la reacción siguiente sin más purificación.

#### Procedimiento general para la obtención de fenilacetatos de tert-butilo

25 A una solución del éster de etilo o metilo de un ácido fenil-acético sustituido en THF, enfriada con hielo, se le añade una solución acuosa de LiOH·H<sub>2</sub>O (1,5 equivalentes). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. y se hace el seguimiento del progreso de la hidrólisis por análisis de CCF o de HPLC. Una vez ha finalizado la reacción se añaden HCl 1M y EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca, se filtra y se concentra, obteniéndose el ácido carboxílico correspondiente.

30 A una solución del ácido carboxílico en tert-butanol mantenida en atmósfera inerte se le añade la DMAP (0,3 equivalentes) y dicarbonato de di-tert-butilo (anhídrido Boc, 2 equivalentes). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. hasta que cesa el desprendimiento de gas y la reacción haya finalizado. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub>.

35 ácido 4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acético (R-7) y 4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-cloruro de acetilo (R-8)



pasos 1 & 2 - 2,3-difluoro-4-nitrofenilacetato de etilo (R-9b)

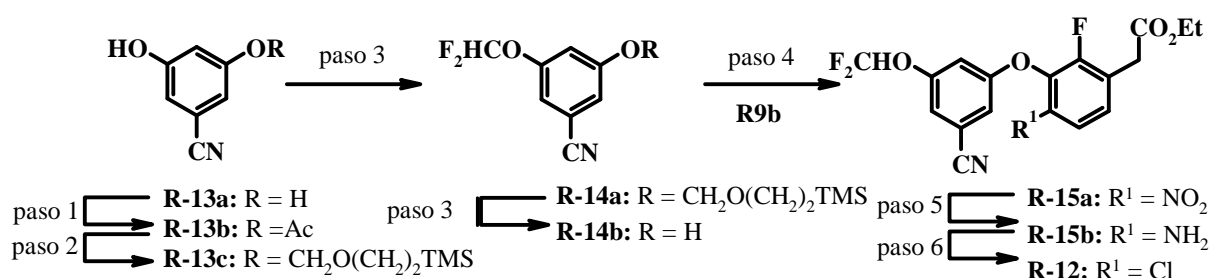
- 5 A una solución de malonato de etilo y tert-butilo (Alfa Aesar) (31,2 g, 166 mmoles) en NMP (300 ml) enfriada con hielo a 0°C se le añade en atmósfera de nitrógeno el NaH (dispersión al 60 % en aceite, 13,1 g, 218 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Una vez finalizada la adición se mantiene la solución en reposo durante 20 min. A esta solución se le añade por goteo el 2,3,4-trifluornitrobenzoceno (R-6, Oakwood Products Inc.) (26,6 g, 163 mmoles) en NMP (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C (reacción muy exotérmica).  
 10 Una vez finalizada la adición se deja la mezcla reaccionante en reposo a t.amb. durante 2 h. Se vierte la solución sobre una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (1,5 L), se extrae con EtOAc (3 x 200 ml), se lava 5 veces con agua (400 ml), se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. El éster malonato sustituido R-9a en bruto se emplea sin más purificación.

- 15 Se disuelve el éster R-9a en DCM (400 ml) y se le añade el TFA (100 ml), se calienta esta solución a 40°C durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se evaporan los disolventes. Se disuelve el producto en bruto en EtOAc (400 ml), se lava sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. Se purifica el aceite residual por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos, obteniéndose el compuesto R-9b en forma de aceite dorado (11,9 g) (30%) que cristaliza en reposo.

- 20 paso 3 - Se trata una solución del R-10 (10,00 g, 69,38 mmoles) en THF anhidro (100 ml) enfriada a 0°C con tert-butóxido sódico (7,34 g, 76,32 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min, después se le añade el R-9b (17,01, 69,38 mmoles) y se agita durante 3 h. Se trata la mezcla reaccionante con HCl acuoso del 10 %. Se extrae la mezcla en bruto con EtOAc, se reúnen los extractos y se lavan con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtra. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite en bruto, que se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con hexanos/EtOAc (90:10), obteniéndose 20 g (78%) del compuesto R-11a.  
 25

- La introducción del sustituyente cloro (pasos 4 & 5) se efectúa del modo descrito en los pasos 6 & 7 de la obtención del R-1 (ver más arriba). La hidrólisis del éster y la formación del cloruro de ácido (pasos 7 & 8) se efectúan por los  
 30 procedimientos descritos en los pasos 8 & 9 de la obtención del R-1, obteniéndose los compuestos R-7 y R-8.

[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluorometoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R12)



paso 1 - Se añade anhídrido acético (30 ml, 4 equiv.) a una solución del R-13a (10,36 g, 77 mmoles) en piridina anhidra (60 ml) enfriada a 0°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno. Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 16 h. Se eliminan los materiales volátiles con vacío, se disuelve el aceite residual en EtOAc, se lava con agua, una solución de HCl al 5%, salmuera y se seca (MgSO<sub>4</sub>). Se eliminan los materiales volátiles, obteniéndose 14,5 g (86%) del diacetato. Se disuelve el diacetato (14 g, 64 mmoles) en una mezcla de EtOH (100 ml) y benceno (100 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade por goteo una solución de KOH (3,6 g, 1 equiv.) en EtOH. Pasada 1 h se vierte la solución sobre una solución saturada enfriada con hielo de cloruro amónico, se extrae con éter y se lava con salmuera. Se concentran los extractos de Et<sub>2</sub>O y se purifican por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de hexano/ EtOAc (del 0% al 25% de EtOAc), de este modo se obtienen 10 g del compuesto R-13b (88%).

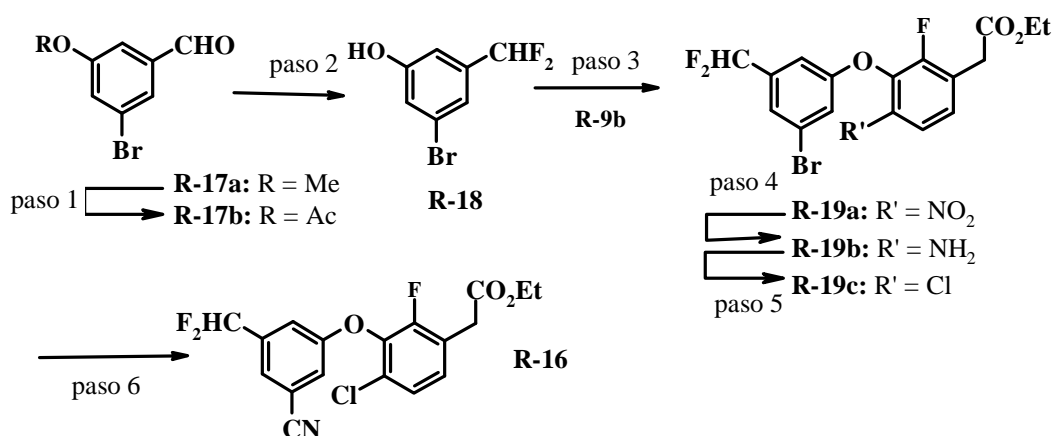
paso 2 - Se añade el cloruro de (2-trimetilsilil-etoxi)-metilo (2,2 ml, 1,1 equiv.) a una solución del R-13b (2,0 g, 11,3 mmoles) y DIPEA (2,4 ml, 1,2 equiv.) en DCM (50 ml) enfriada a 0°C. Se calienta la solución a t.amb., se agita durante 16 h y se vierte sobre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae la solución acuosa con DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera y se secan (MgSO<sub>4</sub>). Se eliminan los disolventes con vacío y se disuelve el producto acetilado en una mezcla de agua (8 ml) y THF (32 ml). Se añade el LiOH·H<sub>2</sub>O (0,71 g, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla durante 2 h, se acidifica a pH 5 y se extrae con éter. Se seca la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra, obteniéndose 2,5 g (80%) del compuesto R13-c.

paso 3 - Se añade el F<sub>2</sub>CICCO<sub>2</sub>Na (2,84 g, 2,3 equiv.) a una solución de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,69 g, 1,4 equiv.), R-13c (2,26 g, 8,09 mmoles), DMF (32 ml) y agua (2 ml). Se calienta la solución a 100°C durante 2 h, se enfría a t.amb. y se vierte sobre una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae la solución con una mezcla de EtOAc y hexanos, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca (MgSO<sub>4</sub>). Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0% al 10%), de este modo se obtienen 1,83 g (70%) del compuesto R-14a. Se disuelve el éter de difluorometilo R-14a en MeOH (30 ml) y se le añaden 5,6 ml de una solución 1,0 M de HCl. Se calienta la solución a 50°C durante 5 h y se agita a t.amb. durante 16 h. Se evaporan los materiales volátiles y se reparte el residuo acuoso entre DCM y agua. Se extrae la fase acuosa con DCM, se reúnen los extractos y se lavan con agua y salmuera. Se eliminan los materiales volátiles con vacío, obteniéndose 780 mg (73%) del compuesto R-14b.

La condensación de R-14b y R-9b se lleva a cabo por el procedimiento descrito en el paso 3 de la obtención del R-7. La reducción del grupo nitro (paso 5), diazotización de la amina y el desplazamiento con cloruro (paso 6), la hidrólisis del éster y la conversión del ácido en cloruro de ácido se efectúan por el procedimiento descrito en los pasos 6-9 de la obtención del R-2.

Se obtiene el [4-cloro-3-(3-ciano-5-metoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo de modo similar, excepto que en el paso 4 se emplea el 3-ciano-5-metoxi-fenol (CAS Reg. No. 124993-53-9) en lugar del R-14b.

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



paso 1 - Se vierte lentamente una solución de BBr<sub>3</sub> (29,1 ml de una solución 1,0 M en DCM, 29,1 mmoles) sobre una solución del R-17a (2,5 g, 11,62 mmoles, CASRN 262450-65-7) en DCM anhidro (25 ml) mantenida en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78°C. Se calienta la solución anaranjada a t.amb., se agita durante 2 h y se vierte sobre hielo. Se extrae la mezcla con DCM (100 ml) y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml). Se evaporan los disolventes y se purifica el aceite residual por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 0% al 20% de EtOAc), obteniéndose el fenol deseado. A una solución de este fenol en piridina

(10 ml) se le añade 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 (R-17b, 1,02 g, 40 %).

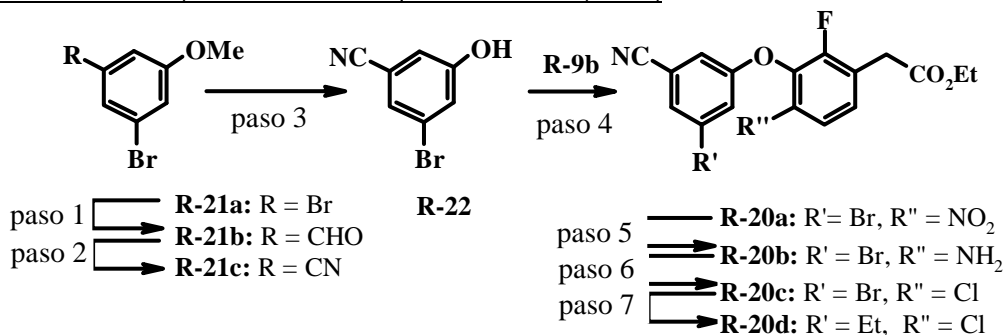
5 paso 2 - Se añade el DAST (1,02 ml, 7,69 mmoles) a una solución del acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo (R-17b, 1,1 g, 4,52 mmoles) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno procedente de una botella de NALGENE®. Se añade el EtOH (0,013 ml, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla durante 16 h. Después se vierte lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Una vez ha cesado el burbujeo se añade el DCM (50 ml) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera (30 ml) y se seca (MgSO<sub>4</sub>). Se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite amarillo que se vierte sobre una mezcla de THF (15 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml). Se añade el LiOH monohidratado (474 mg, 11,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Entonces se vierte la solución por goteo sobre HCl acuoso del 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 (MgSO<sub>4</sub>). Por evaporación de los materiales volátiles se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 0% al 25% de EtOAc), obteniéndose 800 mg (79%) del compuesto R-18.

15 Se efectúa la condensación del fenol R-18 con R-9b (paso 3) por el procedimiento descrito en el paso 3 de la obtención del R-7. La reducción del grupo nitro (paso 4), la diazotización de la amina y el desplazamiento por cloruro (paso 5) para obtener el compuesto R-19c se efectúan por el procedimiento descrito en los pasos 6 y 7 de la obtención del R-2.

20 paso 6 - En atmósfera de nitrógeno se calienta a 80°C durante 4 h una solución del R-19c (757 mg, 1,73 mmoles), Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>(0) (300 mg, 0,26 mmoles) y cianuro de cinc (122 mg, 1,04 mmoles) en DMF (8 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se vierte sobre una solución acuosa 2 M de NH<sub>4</sub>OH. Se extrae la solución con una mezcla 1:1 de EtOAc/hexanos (3 x 30 ml), se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (3 x 20 ml) y se secan (MgSO<sub>4</sub>). Se evapora el disolvente y se purifica el aceite residual por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 0% al 25% de EtOAc), obteniéndose 580 mg (87%) del compuesto R-16.

30 La hidrólisis del éster etílico y la conversión del ácido en el cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en los pasos 8-9 de la obtención del R-2.

[3-(3-bromo-5-ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-20c)



35 paso 1 - En atmósfera de N<sub>2</sub> se añade lentamente el n-BuLi (2,6 ml de una solución 1,6 M, 1,1 equiv.) a una solución del R-21a (1,0 g, 3,8 mmoles, CAS Reg. No. 74137-36-3) en Et<sub>2</sub>O (20 ml) enfriada a -78°C. Se agita la solución durante 45 min y con una jeringuilla se le añade la DMF. Se calienta lentamente la solución a t.amb., se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con éter. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,80 g (98%) del compuesto R-21b.

40 paso 2 - Se calienta a 65°C durante 16 h una solución del aldehído R-21b (12,0 g, 56 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (19,4 g, 5 equiv.), EtOH (100 ml) y piridina (10 ml). Se enfría la mezcla a t.amb. y se reparte entre EtOAc al 50% en hexanos y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca (MgSO<sub>4</sub>). Se evaporan los materiales volátiles, obteniéndose 12,4 g (97%) de la oxima. Se disuelve este material en dioxano anhidro (100 ml) y piridina (26 ml, 6 equiv.). Se enfría la solución a 0°C, se le añade el TFAA (15 ml, 2 equiv.) y se deja calentar la mezcla a t.amb. Se agita la solución durante 2 d y se calienta 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a t.amb. y se vierte cuidadosamente sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con DCM, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, HCl 1 M y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra, obteniéndose 10,4 g (90%) del compuesto R-21c.

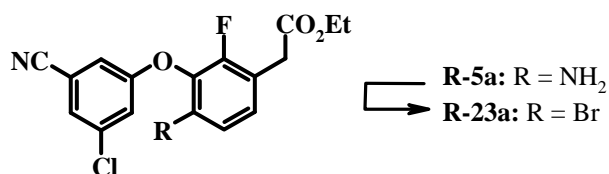
50 paso 3 - Se introduce colidina anhidra (100 ml) en un matraz que contiene el R-21c (10,4 g, 49 mmoles) y Lil (19,6 g, 3 equiv.). Se calienta la solución en atmósfera de nitrógeno a 150°C durante una noche, se enfría a t.amb. y se vierte

sobre una solución de HCl 1M en agua-hielo. Se extrae la mezcla con una solución 1:1 de EtOAc/hexanos, se lava con agua y se seca (MgSO<sub>4</sub>). Por concentración con vacío se obtienen 8,7 g (89%) del compuesto R-22.

5 La condensación del fenol R-22 con el R-9b (paso 4) se realiza por el procedimiento descrito en el paso 3 de la obtención del R-7. La reducción del grupo nitro (paso 5), la diazotización de la amina y el desplazamiento por el cloruro (paso 6) para obtener el compuesto R-20c se efectúan por el proceso descrito en los pasos 6 y 7 de la obtención del R-2.

10 Se obtiene el [4-cloro-3-(3-ciano-5-etil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-20d) por tratamiento de una solución del R-20c en THF con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, DIBAL-H (1M en tolueno), dietil-zinc aplicando el procedimiento descrito para la obtención del R-31 (ver más abajo).

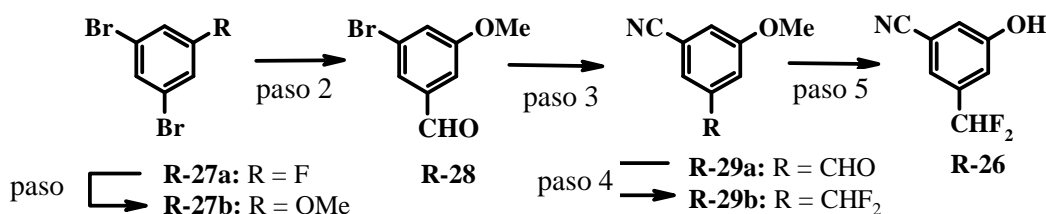
[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-23a) y ácido [4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acético (R-23b)



15 En un matraz de tres bocas y fondo redondo de 150 ml se introducen el MeCN (50 ml), CuBr<sub>2</sub> (2,8 g, 12,61 mmoles) y nitrito de t-butilo (1,4 g, 13,76 mmoles), se desgasifican, se mantienen en atmósfera inerte y se calientan a 70°C. A la mezcla se le añade por goteo una solución del R-5a (4,0 g, 11,47 mmoles) en MeCN (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 h y después se enfría a 0°C. Se trata la mezcla reaccionante con HCl del 10 % (30 ml) y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con HCl del 10% y salmuera. Se seca el extracto orgánico (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se eliminan los disolventes volátiles con vacío, formándose un aceite negro que se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con hexanos/EtOAc (95:5), obteniéndose 2,5 g (52,8%) del compuesto R-23a. Por hidrólisis del éster etílico por el procedimiento descrito en el paso 8 de ejemplo 1 se obtiene el ácido carboxílico R-23b.

20 Se obtiene el [4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-24) a partir del R-11b por reducción del grupo nitro el modo descrito en el paso 6 de la obtención del R-5a, diazotización de la amina y desplazamiento con bromo del modo descrito para el R-23.

30 [4-bromo-3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-25)



35 paso 1 - En atmósfera de N<sub>2</sub> se agita a t.amb. durante una noche una solución del R-27a (CASRN 1435-51-4), MeONa (1 equivalente) en DMF. Se eliminan los disolventes volátiles con vacío y se reparte el residuo entre Et<sub>2</sub>O y agua. Se lava la fase orgánica con NaOH del 5%, agua y salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto R-27b.

40 paso 2 - A una solución del R-27b (60 g, 0,2256 moles) y Et<sub>2</sub>O anhidro (1 l) enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de Ar se le añade por goteo durante 30 min el n-BuLi (100 ml, 0,2482 moles, 2,5M 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 la mezcla reaccionante 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 matraz sobre un baño de agua-hielo y se calienta a -10°C. Se vierte lentamente la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl enfriada con hielo (400 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O. Se reúnen los extractos y se lavan con agua, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite que solidifica en reposo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (del 3 al 5% de EtOAc), obteniéndose el compuesto R-28.

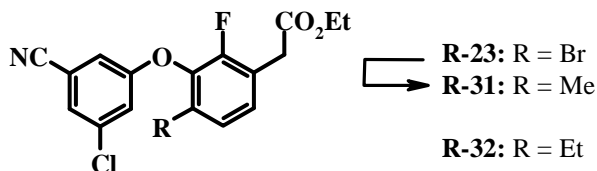
paso 3 - La cianación del R-28 para obtener el R-29a se lleva a cabo con  $Zn(CN)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4(0)$  y DMF del modo descrito en el paso 6 de la obtención del R-16 (ver más arriba).

5 paso 4 - Se añade el DAST (21,04 ml, 519 mmoles) a una solución del R-29a (15,1 g, 94 mmoles) en DCM (100 ml) contenida en una botella de NALGENE® en atmósfera de nitrógeno. Se añade EtOH (0,013 ml, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla durante 16 h. Se vierte lentamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Una vez cesa el burbujeo se añade el DCM (50 ml) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera (30 ml) y se seca ( $MgSO_4$ ). Se elimina el disolvente y se purifica el producto en bruto mediante dos cromatografías flash a través de  $SiO_2$  eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (del 0% al 10% de EtOAc),  
10 obteniéndose el compuesto R-59b en forma de sólido blanco.

15 paso 5 - Se desmetila el éter metílico R-59b en una solución de de HBr acuoso del 48% y HOAc glacial calentada a  $120^\circ C$  hasta que finalice la desmetilación. Por eliminación de los componentes volátiles y reparto entre agua y DCM se obtiene el compuesto R-26.

La condensación del R-26 y el R-9b se lleva a cabo por el procedimiento descrito en el paso 3 de la obtención del R-7. La reducción del grupo nitro se lleva a cabo del modo descrito en el paso 6 de la obtención del R-2. La diazotización y el desplazamiento del diazol con bromo se lleva a cabo del modo descrito para el R-23, obteniéndose el compuesto R-25.

20 [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetato de etilo (R-31)



25 A una solución de  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,09 g, 0,121 mmoles) en THF (15 ml), desgasificada y enfriada con hielo, se le añade el DIBAL-H (0,012 mmoles, solución 1M en tolueno). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. Se le añade una solución del R-23 (1,0 g, 2,42 mmoles) y después dimetil-cinc (1M en THF, 4,240 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $65^\circ C$  durante 4 h, se enfría a t.amb. y se trata con una solución acuosa de  $NH_4Cl$ . Se extrae la mezcla resultante con EtOAc y se lava sucesivamente con  $NH_4Cl$  y salmuera. Se seca el extracto de EtOAc ( $Na_2SO_4$ ), se filtra y se elimina el disolvente volátil con vacío, obteniéndose un aceite marrón oscuro, que se purifica por cromatografía a través de  $SiO_2$  eluyendo con hexano/EtOAc (95:5), obteniéndose 0,50 g (59%) del compuesto R-31.  
30

35 Se obtiene el [3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetato de etilo (R-33) a partir del R-25 aplicando el procedimiento descrito antes para el R-31.

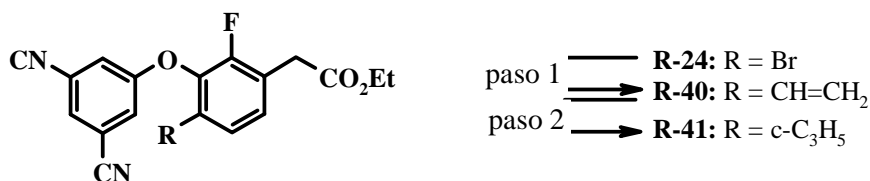
Se obtiene el [3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetato de etilo (R-34) a partir del R-24 aplicando el procedimiento descrito antes para el R-31.

40 Se obtiene el [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-32) a partir del R-23 aplicando el procedimiento descrito para el R-31, excepto que se emplea dietil-cinc en lugar del dimetil-cinc.

Se obtiene el [3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-36) a partir del R-24 aplicando el procedimiento descrito para el R-31 excepto que se emplea dietil-cinc en lugar del dimetil-cinc.

45 Se obtiene el [3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-37) a partir del R-25 aplicando el procedimiento descrito para el R-31, excepto que se emplea dietil-cinc en lugar del dimetil-cinc.

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

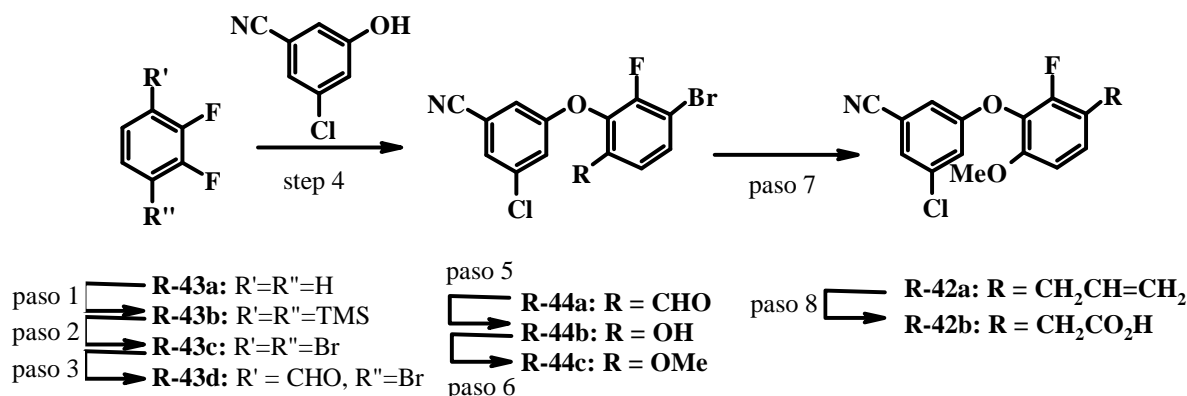


paso 1 - A una solución del R-24 (0,80 g, 1,99 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,23 g, 0,10 equiv.) en tolueno (10 ml) se le añade con una jeringuilla el tributivinil-estaño (0,635 ml, 1,1 equiv.) y se mantiene la solución en ebullición a reflujo durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. Se purifica el sólido grisáceo resultante por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (0–25% de EtOAc), obteniéndose 0,60 g (85%) del compuesto R-40.

paso 2 - En un erlenmeyer se mezclan éter de dietilo (18 ml), H<sub>2</sub>O (10 ml) y KOH sólido (3 g) y se enfrían a 0°C. Se añade en porciones la nitrosourea (1,17 g, 10 equiv.) y se agita durante 1 h. Se decanta la fase etérea sobre un lecho de KOH y se mantiene a 0°C. En un matraz separado se disuelve el éster R-40 (0,4 g, 1,14 mmoles) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,01 g, 0,05 equiv.) en Et<sub>2</sub>O (10 ml) y DCM (5 ml) y se enfrían a 0°C. La solución etérea decantada del diazometano se vierte sobre esta mezcla y se agita durante 3 h. Se filtra la solución a través de CELITE® y SiO<sub>2</sub> y se concentra, obteniéndose 0,40 g (95%) del compuesto R-41.

De modo similar se obtiene el [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-ciclopropil-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-41a), excepto que se emplea el [4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-23a) en lugar del R-24.

ácido [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-acético (R-42b)



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<sub>2</sub> se le añade durante un período de 15 min el n-BuLi (100 ml, 1,00 moles, 10M en hexanos). Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 30 min. Se añade una mezcla del R-43a (45 ml, 52,110 g, 0,457 moles) y clorotrimetilsilano (130,0 ml, 111,28 g, 1,024 moles) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura interna de reacción por debajo de -50°C. Se agita la solución a -78°C durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante a -78°C con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan los disolventes, obteniéndose 118 g (100%) del compuesto R-43b en forma de sólido blanco.

paso 2 - Al Br<sub>2</sub> puro (76,9 ml, 1,50 moles) enfriado a 0°C en un baño de hielo se le añade en porciones el R-43b sólido (126,23 g, 0,500 moles) manteniendo la temperatura interna entre 20 y 45°C (cuidado: ¡reacción exotérmica!). Se agita la mezcla reaccionante a 58°C durante 2 h. Después de 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<sub>3</sub> enfriada con hielo. Después de la adición se satura la mezcla resultante con NaCl sólido, se extrae con MTBE (500 ml de y 200 ml), se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra con vacío, obteniéndose 191 g del compuesto R-43c. Se destila la mezcla reaccionante a aprox. 60 mbar, obteniéndose 161,53 g de un líquido incoloro de punto de ebullición 110°C y que contiene aprox. un 11% del derivado monobromado. Se destila de nuevo el producto a través de una columna de bolas a aprox. 50 mbar, obteniéndose 141,3 (78,5%) del compuesto R-43c, de punto de ebullición 93-94°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 con un calentador de tipo cañón durante 10 min. En atmósfera N<sub>2</sub> se añade al sólido seco a 23°C el iso-PrMgCl (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 del R-43c (1,29 ml, 10 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a -40°C la solución del iso-PrMgCl-LiCl (5,5 ml, 11 mmoles, 2,0M en THF) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la reacción por debajo de -30°C. Se continúa 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 le añade en una porción la DMF (1,00 ml, 13 mmoles) (la temperatura sube



hasta -23°C) y se continúa la agitación entre -25 y +15°C durante 3,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M e hielo y se satura la mezcla reaccionante con NaCl sólido y se extrae dos veces con MTBE. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,17 g (98%) del compuesto R-43d en forma de sólido blanco.

5 paso 4 - A una solución del 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo (3,84 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo (4,2 g) y n-butilonitrilo se le añade el R-43d (5,57 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4,5 h, hasta que la reacción haya finalizado según análisis por CG/EM. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua y entonces se le añade el EtOAc. Se deja en reposo la mezcla resultante hasta que se separan las fases. Hay algunos cristales en la interfase y en las paredes de la fase superior, que se filtran y se lavan con agua y hexanos. Se concentra el líquido filtrado con vacío, se recoge el residuo en IPA y se 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<sub>2</sub> eluyendo con hexano/EtOAc (80:20). Se tritura el producto con IPA, se filtra, se lava con hexanos y se reúnen las fracciones que contienen producto, obteniéndose 1,45 g (83%) del compuesto R-44a.

15 paso 5 - Se introduce el anhídrido trifluoroacético (8,88, 4,231 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se agita a 0°C. Se le añade por goteo el peróxido de hidrógeno del 30% (0,290, 8,46 mmoles) y se agita a cero grados durante 2 horas para obtener el ácido trifluoroacético (TFPA).

20 A una solución del R-44a (2,0, 5,64 mmoles) en DCM (20 ml) agitada a 0°C se le añade el KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (15,35 g, 112,82 mmoles). A esta suspensión se le añade por goteo a 0°C el TFPA. Se agita la mezcla reaccionante durante 48 h. Una vez se ha consumido el material de partida se enfría mezcla reaccionante a 0°C, se diluye con salmuera y se trata con una solución acuosa de bisulfito sódico del 10%. Se extrae la mezcla resultante con DCM, se lava con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un sólido amarillo, que se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con hexano/EtOAc (92:8), obteniéndose 1,8 g (94%) del compuesto R-44b.

30 paso 6 - A una solución del R-44b (1,8 g, 5,26 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,43, 10,52 mmoles) e yodometano (0,74 g, 5,26 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 85°C durante 12 h. Una vez se ha consumido el R-44b se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se extrae la mezcla enfriada con EtOAc, se reúnen los extractos y se lavan con agua y salmuera. Se seca el EtOAc (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto R-44c en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

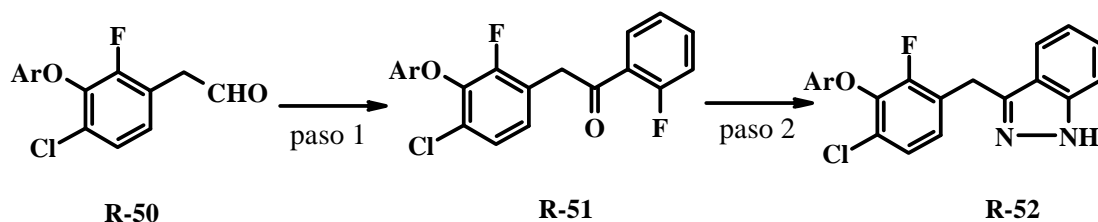
35 paso 7 - Se purga un matraz de fondo redondo de 100 ml seco con nitrógeno y se introducen en él el R-44c (1,6 g, 4,50 mmoles) y THF anhidro (20 ml). Se enfría la mezcla a -20°C y se le añade por goteo una solución de iso-PrMgCl-LiCl (5,40 ml, 5,40 moles, 2M en THF, ver paso 3). Se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 2 h, se le añade una solución de CuCN-LiCl (0,100 ml, 0,100 moles, 1 M en THF) y se continúa la agitación a -20°C. A esta temperatura se le añade el bromuro de alilo (1,08 g, 9,0 mmoles) y se agita la mezcla durante dos h más. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae la mezcla con EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se secan los extractos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 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<sub>2</sub> eluyendo con hexano/EtOAc (95:5), obteniéndose 1 g (70%) del compuesto R-42a.

45 paso 8 - A una solución del R-42a (0,100 g, 0,315 mmoles), EtOAc (2 ml), MeCN (2 ml) y agua (3 ml) se le añaden NaIO<sub>4</sub> (0,437 g, 2,050 mmoles) y RuCl<sub>3</sub> (0,001 g, 0,006 mmoles). Una vez se ha consumido el R-42a se filtra la mezcla en bruto a través de un lecho de CELITE<sup>®</sup>, se lava con EtOAc, se reúnen los lavados de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,090 g (85%) del compuesto R-42b en forma de sólido amarillo, que se extrae con acetato de etilo y se lava con salmuera. Se seca el extracto de acetato de etilo con sulfato sódico y se filtra. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el R-42b en forma de sólido amarillo (0,090 g, 85%).

55 De modo similar se obtienen el ácido [3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-acético (R-45) y el ácido [3-(3-ciano-5-difluorometil-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-acético (R-46), excepto que se emplean el R-10 y el R-26, respectivamente, en lugar del 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo.

#### Ejemplo de referencia B

3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (R-52)



Ar = 3-cloro-5-ciano-fenilo

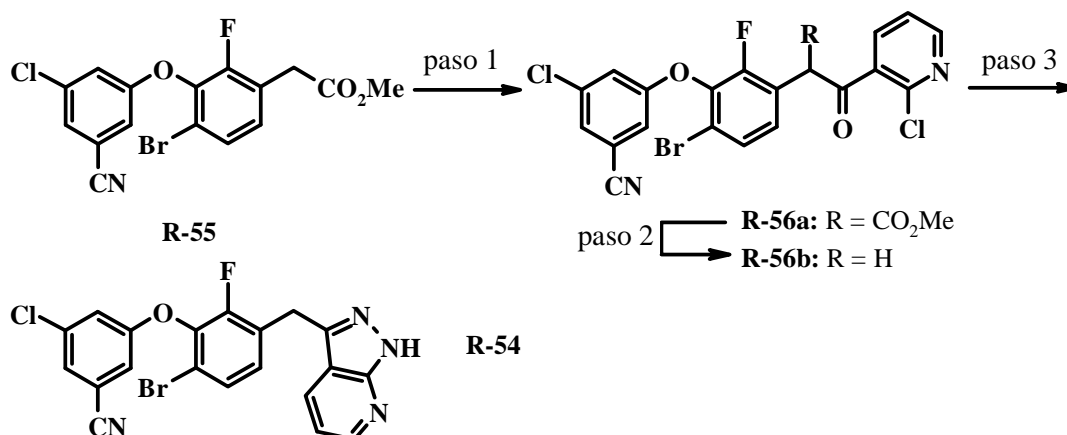
Puede obtenerse el 3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(2-oxo-etil)-fenoxi]-benzonitrilo (R-50) por reducción del R-5b con diborano y puede oxidarse de nuevo el alcohol resultante al compuesto R-50 con CrO<sub>3</sub>-piridina.

5 paso 1 - Se añade el i-PrMgCl (1,7 ml de una solución 2 M, 1,1 equiv.) a una solución de 2-fluor-bromobenceno (0,33 ml, 1 equiv.) en THF (2 ml) enfriada a 0°C. Se agita la solución a 0°C durante 1,25 h, se enfría a -78°C y se le añade por goteo una solución del R-50 (0,99 g, 3 mmoles) en THF (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante lentamente a 0°C y se vierte sobre una solución acuosa fría de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae la solución con éter, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan se secan se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por  
10 cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente EtOAc/hexano (del 0% al 25% de EtOAc), obteniéndose 0,57 g (44%) del aducto o-fluor-fenilo. Se disuelve una porción del aducto (0,26 g, 0,62 mmoles) en DCM (3 ml) y se le añade en una porción el peryodinano de Dess-Martin (0,32 g, 1,2 equiv.). Después de 4 h se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Se extrae la mezcla con DCM, se lava, se seca y se  
15 concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0% al 20% EtOAc), obteniéndose 0,23 g (87%) del compuesto R-51.

20 paso 2 - Se añade hidrazina (0,24 ml, 10 equiv.) a una solución del R-51 (0,32 g, 0,77 mmoles) en una mezcla de dioxano (3,6 ml) y EtOH (0,4 ml). Después de 2 h se eliminan los materiales volátiles y por purificación del residuo mediante HPLC se obtienen 0,04 g (13%) del compuesto R-52.

De modo similar se obtiene el 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-indazol-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo (R-53) a partir del R-25 y ácido 2-fluorbenzoico realizando una condensación de Claisen y una ciclación de la hidrazina.

25 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (R-54)



30 paso 1- A una solución de ácido 2-cloronicotínico (1,96 g, 12,5 mmoles) en DMF (63 ml) se le añade el CDI (2,02 g, 12,5 mmoles) y se calienta la solución a 50°C. Después de 2 h se enfría la mezcla reaccionante a -10°C y se le añaden sucesivamente una solución del R-55 (4,51 g, 11,3 mmoles) en DMF (46 ml) y NaH sólido (1,45 g, 36,2 mmoles). (Se obtiene el éster de metilo R-55 por el procedimiento descrito para el R-23a, excepto que se emplea el malonato de metilo y t-butilo en lugar del malonato de etilo y t-butilo.) Se agita la mezcla reaccionante a -10°C durante 15 min, después se calienta a y se agita durante 14 h. Se reparte la mezcla resultante entre NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con HCl 1N, salmuera, se secan  
35 (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 25 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 3,25 g (53%) del compuesto R-56a.

paso 2 - Se agita una solución del R-56a (3,25 g, 6,04 mmoles) en DMSO (35 ml) y H<sub>2</sub>O (1,7 ml) en un baño de aceite precalentado a 150°C durante 30 min. Se reparte la mezcla resultante entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,45 g (85%) del compuesto R-56b en forma de aceite amarillo.

paso 3 - A una solución del R-56b (2,3 g, 4,8 mmoles) en dioxano (41 ml) y EtOH (6 ml) se le añade la hidrazina (1,50 ml, 10 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C. Pasadas 2 h se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se elimina el disolvente. Se reparte el residuo entre MeOH al 10 % en DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae de nuevo la fase acuosa con MeOH al 10 % en DCM, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO<sub>4</sub>) se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido amarillo, que se tritura con EtOAc al 30 % en hexanos, obteniéndose 1,91 g (87%) del compuesto R-54 en forma de sólido blanco.

De modo similar se obtiene el 3-cloro-5-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzoniitrilo (R-57) a partir del [4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-5b).

De modo similar se obtiene el 5-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaloniitrilo (R-58) a partir del [4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-24).

De modo similar se obtiene el 3-cloro-5-[2-fluor-6-metil-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzoniitrilo (R-59) a partir del [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetato de etilo (R-31).

De modo similar se obtiene el 5-[6-ciclopropil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaloniitrilo (R-60) a partir del [4-ciclopropil-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-41).

De modo similar se obtiene el 3-cloro-5-[6-etil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzoniitrilo (R-61) a partir del [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-32).

De modo similar se obtiene el 3-cloro-5-[6-ciclopropil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzoniitrilo (R-62) a partir del 3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-ciclopropil-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-41).

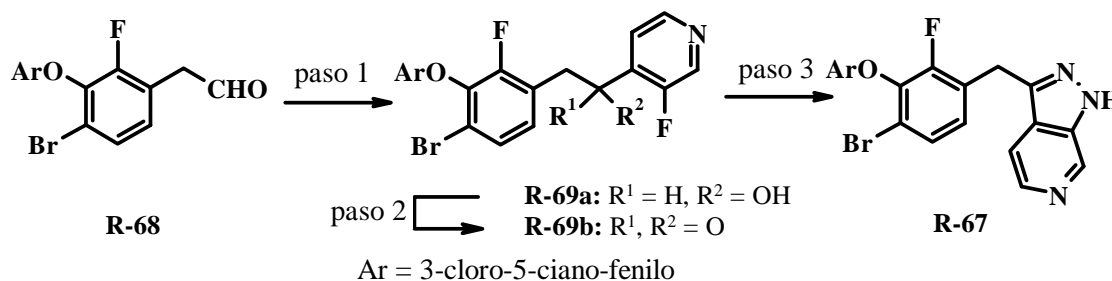
De modo similar se obtiene el 3-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzoniitrilo (R-63) a partir del [4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-16).

De modo similar se obtiene el 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzoniitrilo (R-64) a partir del [4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-25).

De modo similar se obtiene el 3-difluormetil-5-[2-fluor-6-metil-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzoniitrilo (R-65) a partir del [3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetato de etilo (R-33).

De modo similar se obtiene el 5-[6-etil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaloniitrilo (R-66) a partir del [3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-36).

3-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzoniitrilo (R-67)



Se obtiene el 3-cloro-5-[6-bromo-2-fluor-3-(2-oxo-etil)-fenoxi]-benzoniitrilo (R-68) por reducción del R-23a con diborano y se oxida de nuevo el alcohol resultante con CrO<sub>3</sub>-piridina para obtener el compuesto R-68.

paso 1 - Se vierte por goteo una solución de i-PrMgCl (1 equiv. de una solución 2M) en THF sobre una solución de 4-cloro-3-fluor-piridina (1 equivalente) en THF enfriada a -40°C y mantenida en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agita la solución durante 30 min y se le añade por goteo una solución del R-68 (1 equiv.) en THF. Se calienta la mezcla reaccionante

a 0°C, se deja en reposo durante 1 h y se vierte por goteo sobre una solución acuosa tamponada a pH 7. Se extrae la mezcla acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 0,21 g (45%) del compuesto R-69a.

paso 2 - A una solución del R-69a en DCM enfriada a 0°C se le añade el peryodinano de Dess-Martin (1,2 equiv.). Se agita la mezcla durante 4 h, se trata con NaHCO<sub>3</sub>, se separa la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto R-69b.

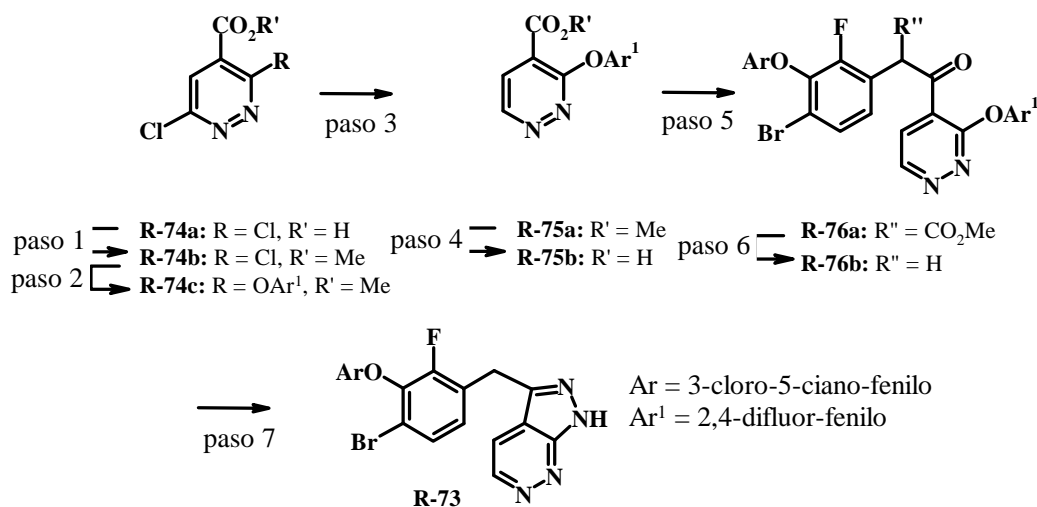
paso 3 - Se añade la hidrazina (0,288 ml, 5 equiv.) a una solución del R-69b (0,85 g, 1,8 mmoles) en dioxano (9 ml) y EtOH (0,5 ml). Se calienta la solución a 80°C durante 3 h. Se reparte la solución entre EtOAc y agua. Por separación de la fase orgánica y concentración del residuo se obtiene un aceite, que se purifica por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0% al 5% de MeOH), obteniéndose 0,24 g (29%) del compuesto R-67.

De modo similar se obtiene el 5-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo (R-70) partiendo del [4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-24).

De modo similar se obtiene el 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo (R-71) partiendo del [4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-25).

De modo similar se obtiene el 3-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluormetil-benzonitrilo (R-72) a partir del [4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (R-16).

3-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (R-73)



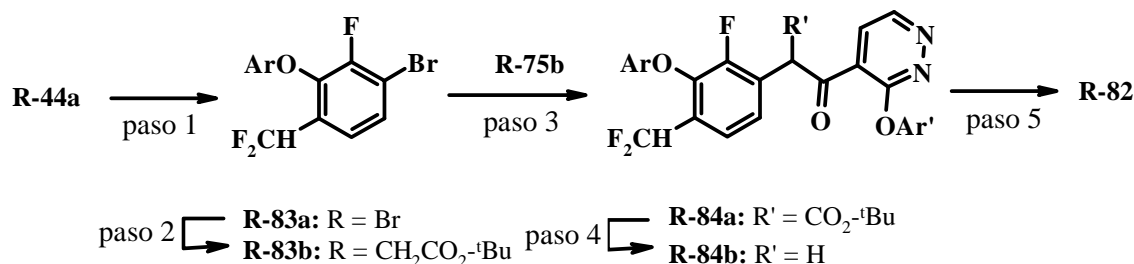
paso 1 - A una solución de 3,6-dicloro-4-carboxi-piridazina (R-74a, 7,5 g, 38,9 mmoles, Aldrich) en DCM (30 ml) y MeOH (10 ml) enfriada a 0°C se le añade lentamente, con una pipeta, una solución de (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexano), hasta que se observa la formación de un color amarillo persistente. Una vez finalizada la adición se eliminan los disolventes con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 25% de EtOAc), obteniéndose 3,89 g (86%) del compuesto R-74b en forma de aceite marrón que solidifica en reposo.

paso 2 - Se suspende el hidruro sódico (1,53 g, 38,27 mmoles) en THF seco (70 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, se enfría a 0°C y con una jeringuilla se le añade por goteo el 2,4-difluorfenol (3,31 ml, 34,94 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla durante 15 min, se retira el baño de enfriamiento durante 30 min y después se enfría de nuevo la solución a 0°C. Con una cánula se le añade una solución del R-74b (6,89 g, 33,28 mmoles) en THF seco (20 mL). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante una noche y después se calienta a 50°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añade una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 ml) y después agua (60 ml). Se extrae la mezcla tres veces con EtOAc, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 20% de EtOAc), obteniéndose 8,15 g (82%) del compuesto R-74c en forma de aceite ligeramente amarillo.

- 5 paso 3 - A una solución del R-74c (8,15 g, 127,11 mmoles) en MeOH (40 ml) se le añade formiato amónico (8,55 g, 1,1 eq.) y después Pd al 10% sobre C (500 mg). Se calienta la mezcla a 50°C durante 20 min y después a 60°C durante 35 min. Se enfría la mezcla a t.amb. y se filtra a través de un cartucho de 2 cm de CELITE<sup>®</sup> que se enjuaga bien con MeOH. Se evaporan los disolventes volátiles y se reparte el material residual entre DCM (80 ml) y H<sub>2</sub>O. Se separa la fase DCM y se extrae la fase acuosa dos veces con DCM y agua (80 ml). Se reúnen los extractos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 50% de EtOAc), obteniéndose 5,5 g (76%) del compuesto R-75a en forma de aceite semiviscoso amarillo.
- 10 paso 4 - A una solución del R-75a (5 g, 18,78 mmoles) en THF (40 ml) y MeOH (10 ml) se le añade una solución acuosa de LiOH (21,6 ml, solución 1 M). Se agita la mezcla durante 15 min después de finalizada la reacción, que se determina por análisis CCF. Se concentra la mezcla y se diluye el residuo con H<sub>2</sub>O (25 ml) y THF (20 ml) y después se ajusta a pH 2 - 3 con HCl del 10 %. Se recoge el sólido resultante por filtración, se lava con agua (50 ml) y EtOAc (30 ml), obteniéndose 4,08 g (86%) del compuesto R-75b en forma de polvo blanco.
- 15 paso 5 - A una solución del R-75b (605 mg, 2,4 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade el CDI (410 mg, 2,5 mmoles). Se calienta la mezcla a 50°C en atmósfera de Ar durante 1,5 h. Se enfría la solución a -10°C y con una jeringuilla se le añade una solución del R-55 (1 g, 2,5 mmoles) en DMF (5 ml). Agitando vigorosamente se añade el NaH (336 mg, 8,4 mmoles) en 3 porciones durante 20 min. Se agita la solución anaranjada durante 10 min más y se retira el baño de enfriamiento. Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml), agua (30 ml) y EtOAc (50 ml) y se agita. Se lava la fase EtOAc con salmuera (50 ml) y se extrae la solución de salmuera con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 40 al 100% de EtOAc), obteniéndose 685 mg (45%) del compuesto R-76a en forma de espuma anaranjada.
- 20 paso 6 - A una solución del R-76a (670 mg, 1,06 mmoles) en DMSO (8 ml) se le añade agua (0,4 ml) y salmuera (10 gotas). En atmósfera de Ar se calienta la mezcla a 145°C (temperatura del baño de aceite) durante 10 min. Se enfría la solución a t.amb. y se le añaden agua (60 ml), EtOAc (30 ml) y Et<sub>2</sub>O (30 ml). Se agita la mezcla y se le añade el NaCl (2 g). Se agita de nuevo la mezcla y se recoge la fase orgánica, se lava con una solución de salmuera (del 50 %) y se extrae de nuevo la solución de salmuera con EtOAc/Et<sub>2</sub>O (1:1, 2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa, revelando con EtOAc al 40% en hexanos, obteniéndose 380 mg (62%) del compuesto R-76b en forma de espuma ligeramente amarilla.
- 25 paso 7 - A una solución del R-76b (100 mg, 0,17 mmoles) en MeOH (2 ml) se le añade el carbazato de tert-butilo (45 mg, 2 eq) y después HOAc glacial (0,03 ml). Se calienta la mezcla a 60°C durante 5 h y después se agita a t.amb. durante una noche. Se reparte la mezcla entre DCM (20 ml) y una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (20 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. En un vial de microondas se disuelve este residuo en THF (4 ml), se le añade el DBU (0,04 ml, 1,5 equivalentes), se calienta la solución resultante a 150°C durante 10 - 12 min en el microondas. Se reparte la mezcla entre EtOAc (40 ml), agua (30 ml) y una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa revelando con MeOH al 6% en DCM, obteniéndose 45 mg (58%) del compuesto R-73 en forma de polvo blanco mate.
- 30 De manera similar se obtiene el 5-[6-bromo-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo; sal trifluoracetato (R-77), excepto que en el paso 5 se reemplaza el R-55 por el R-24.
- 35 De manera similar se obtiene el 5-[6-etil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo (R-78) excepto que en el paso 5 se reemplaza el R-55 por el R-36.
- 40 De manera similar se obtiene el 3-cloro-5-[6-etil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (R-79), excepto que en el paso 5 se reemplaza el R-55 por el R-32.
- 45 De manera similar se obtiene el 3-cloro-5-[6-ciclopropil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (R-80), excepto que en el paso 5 se reemplaza el R-55 por el R-38.
- 50 De manera similar se obtiene el 5-[6-ciclopropil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofaltonitrilo (R-81), excepto que en el paso 5 se reemplaza el R-55 por el R-41.
- 55 De manera similar se obtiene el 3-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo (R-73a), excepto que en el paso 5 se reemplaza el R-55 por el R-5b.

De manera similar se obtiene el 5-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-isofalonnitrilo; sal trifluoracetato (R-73b), excepto que en el paso 5 se reemplaza el R-55 por el R-11c.

3-cloro-5-[6-difluorometil-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (R-82)



5

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

paso 1 - A una solución del R-44a (3,2 g, 9,04 mmoles) en DCM (12 ml) se le añaden sucesivamente el DAST (3,2 g, 2,2 eq.) y EtOH (0,02 g, 0,05 eq.) y se agita la mezcla reaccionante durante 16 h. Se reparte la mezcla resultante entre una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y DCM. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose 1,9 g (56%) del compuesto R-83a.

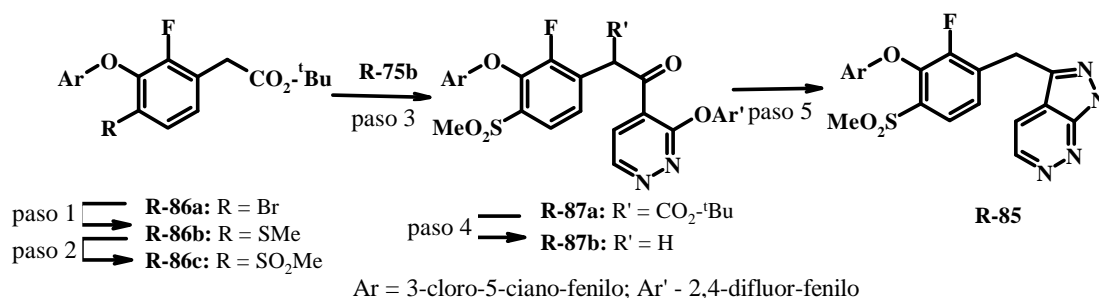
paso 2 - A una solución del R-83a (1,9 g, 5,045 mmoles) y Pd(0)[P(tert-Bu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (0,39 g, 0,15 eq.) en dioxano (30 ml) a t.amb. se le añade el cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetil-cinc (25 ml; solución 0,5M en éter) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 6 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre HCl acuoso y EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 2 al 12% de EtOAc), obteniéndose 0,65 g (30%) del compuesto R-83b.

paso 3 - A una solución del R-75b (0,088 g, 1,1 eq.) y DMF (1 ml) se le añade el CDI (0,06 g, 1,15 eq.) y se calienta la solución a 50°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a -25°C y se le añade una solución del R-83b (0,13 g, 0,316 mmoles) en DMF (1 ml) y NaH (0,04 g, 3,2 eq.). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 6 h. Se reparte la mezcla resultante entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc/hexanos (1:1). Se lava la fase orgánica sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,200 g (98%) del compuesto R-84a.

paso 4 - Se calienta una solución del R-84a (0,2 g, 0,31 mmoles) y p-TsOH (0,015 g, 0,25 eq.) en tolueno (2,5 ml) a 130°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre bicarbonato sódico y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 15 al 50% de EtOAc), obteniéndose 0,15 g (89%) del compuesto R-84b.

paso 5 - Se calienta a 80°C durante 16 h una solución del R-84b (0,15 g, 0,274 mmoles), p-TsOH (0,10 g, 2 eq.) e hidrazina (0,03 ml, 2 eq.) en IPA (2 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade H<sub>2</sub>O (2,6 ml). Se ajusta el pH de la solución resultante a aprox. 9 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> del 20%. Se sigue diluyendo con H<sub>2</sub>O (5 ml) y se calienta a t.amb. durante 1 h. Se vierte la mezcla turbia sobre EtOAc, se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (2,5-10% de MeOH). Se tritura el material recuperado con EtOAc/hexanos, obteniéndose 0,040 g (34%) del compuesto R-82.

3-cloro-5-[2-fluor-6-metanosulfonil-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-benzonitrilo (R-85)



paso 1 - A una solución del R-86a (4,03 g, 9,15 mmoles) en m-xileno (60 ml) se le añade el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (846 mg, 6,12 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (840 mg, 0,92 mmoles), Xantphos (600 mg, 1,04 mmoles, CASRN 161265-03-8) y NaSMe (810 mg, 11,56 mmoles). Se desgasifica la mezcla y se calienta a 135°C, en un balón de argón, durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añade salmuera (80 ml). Se extrae la mezcla con EtOAc (80 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 x 70 ml), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (5-20% de EtOAc), obteniéndose 2,3 del compuesto R-86b en forma de aceite amarillo.

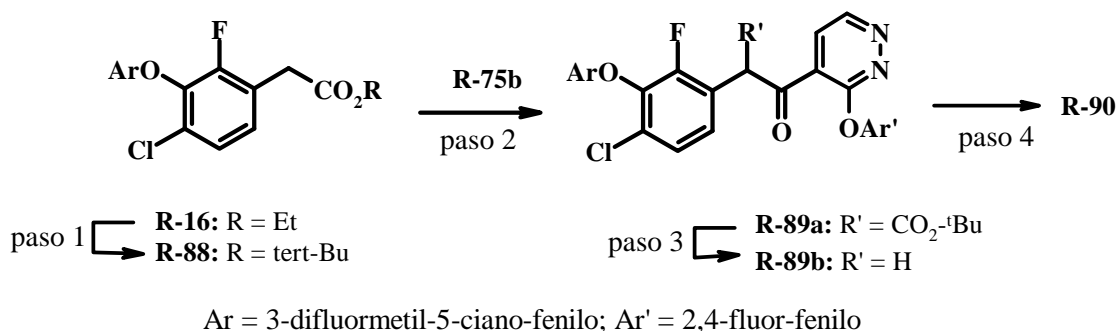
paso 2 - A una solución del R-86b (2,4 g, 5,88 mmoles) en MeOH (60 ml) y THF (8 ml) enfriada a 0°C (baño de hielo) se le añade por goteo una solución de OXONE<sup>®</sup> (7,35 g, 11,96 mmoles) en agua (22 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla durante 15 min y se retira el baño de enfriamiento. Se agita la mezcla resultante durante una noche y se calienta 50°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añade por goteo una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que deja de observarse la espumación. Se añade agua (20 ml) y se extrae la mezcla con EtOAc (40 ml). Se lavan los extractos con salmuera (40 ml) y se extrae de nuevo la salmuera con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos de EtOAc, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,5 g del compuesto R-86c en forma de sólido ligeramente blanco-amarillo.

paso 3 - A una solución del R-75b (274 mg, 1,1 mmoles) en DMF seca (8 ml) se le añade el CDI (188 mg, 1,2 mmoles). Se calienta la mezcla a 50°C durante 2 h y después se enfría a -10°C. Con una jeringuilla se añade una solución del R-86c (500 mg, 1,14 mmoles) en DMF (5 ml). A la mezcla enfriada se le añade el NaH (152 mg, 3,81 mmoles, al 60% en aceite mineral) en tres porciones iguales durante 20 min. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla durante 15 min, se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación durante 1 h. A esta solución se le añade cuidadosamente una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y después agua (30 ml) y EtOAc (40 ml). Se agita la mezcla y se separa la fase EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 50 al 100% de EtOAc), obteniéndose 0,256 g del compuesto R-87a en forma de sólido espumoso amarillo.

paso 4 - A una solución del R-87a (256 mg, 0,38 mmoles) en anisol (5 ml) se le añade anhídrido bórico en polvo (133 mg). Se calienta la mezcla a 140°C durante 1 h y después se enfría a t.amb. Se concentra la mezcla con vacío. Se enfría el residuo (baño de hielo) y se reparte entre agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h y después se agita. Se lava la fase de EtOAc con salmuera (25 ml) y se extrae de nuevo la solución acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,215 g del compuesto R-87b en forma de sólido ligeramente anaranjado-amarillo.

paso 5 - A una solución del R-87b (215 mg, 0,38 mmoles) en IPA (2 ml) se le añaden p-TsOH (144 mg) e hidrazina hidratada (0,04 ml, 85%). En atmósfera de N<sub>2</sub> se calienta la mezcla a 80°C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añaden sucesivamente agua (3,5 ml), solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20 % (0,5 ml) y después más agua (1,5 ml). Se agita la mezcla durante 5 min y se deja en reposo durante 1,5 h. Se recoge por filtración el precipitado formado (65 mg). Se recupera una segunda cosecha (130 mg) a partir del líquido filtrado. Se reúnen estas cosechas semipuras y se adsorben en una placa de SiO<sub>2</sub> de CCF preparativa y se revelan con EtOAc, obteniéndose 0,055 g del compuesto R-85 en forma de sólido ligeramente anaranjado-amarillo.

3-[6-cloro-2-fluor-3-(1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-difluorometil-benzonitrilo (R-90)



paso 1 – Se hidroliza el R-16 con LiOH en THF acuoso por agitación a t.amb. durante 3 h, formándose el ácido carboxílico correspondiente. Por trabajo rutinario se separación se obtiene el ácido, que se convierte en el éster tert-butílico por agitación en una solución del ácido en tert-BuOH, anhídrido Boc y DMAP durante 2 h. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc al 5% en hexano, obteniéndose el compuesto R-88.

paso 2 – En un matraz secado a la llama, a una solución del R-75b (0,485 g, 1,92 mmoles) en DMF (9 ml) se le añade el CDI (0,326 g, 2,01 mmoles) y se calienta la solución a 50°C durante 65 min, después se enfría a 0°C. Se le añaden una solución del R-88 (0,720 g, 1,75 mmoles) en una pequeña cantidad de DMF y después el NaH (0,189 g 4,72 mmoles, dispersión al 50% en aceite mineral). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h y después se vierte sobre una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se recoge el sólido precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose 0,978 g del compuesto R-89a en forma de sólido marrón.

paso 3 – A una solución del R-89a (0,978 g, 1,51 mmoles) en anisol (7,5 ml) se le añade anhídrido bórico (0,527 g, 7,57 mmoles) y se calienta la solución resultante a 140°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se reparte la solución entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO<sub>2</sub> eluyendo con MeOH al 1% en DCM, obteniéndose 0,580 g del compuesto R-89b.

paso 4 – Se agita a t.amb. durante 20 min una suspensión del R-89b (0,580 g, 1,06 mmoles) y ácido tósico (0,404 g, 2,13 mmoles) en IPA (5 ml). Se agita la solución a 80°C hasta que finaliza la reacción. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y después se le añaden sucesivamente H<sub>2</sub>O (10,6 ml), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso del 20 % (2 ml) y H<sub>2</sub>O (5,3 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 h. Se recoge el precipitado formado, se lava con H<sub>2</sub>O y se seca con vacío, obteniéndose 89 mg del compuesto R-90.

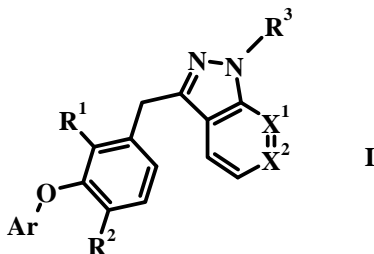
Las características descritas en la descripción anterior o en las reivindicaciones que siguen, expresada en formas específicas o en términos de un medio para llevar a la práctica la función descrita, o un método o proceso para conseguir el resultado descrito, si procede, pueden utilizarse por separado o en cualquier combinación de tales características para realizar la invención en las diversas formas de la misma.

La anterior invención se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad y la comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la anterior descripción tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

5 en la que:

$X^1$  y  $X^2$  son con independencia CH o N;

$R^1$  es flúor o hidrógeno;

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

10 Ar es fenilo sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

$R^3$  se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por:

(i)  $CH_2OH$ ;

(ii)  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$  en el que n es un número de 2 a 5;

(iii)  $CH_2O-C(=O)CH_2OCH_2CO_2R^4$ ;

15 (iv)  $CH_2OCOR^5$ ;

(v)  $CH_2OC(=O)CHR^6NH_2$ ;

(vi)  $C(=O)R^5$ ; y

(vii)  $CH_2OP(=O)(OH)_2$ ;

$R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-10}$ ;

20  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-10}$ , haloalquilo  $C_{1-10}$ , aminoalquilo  $C_{1-10}$ , (alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alquilo  $C_{1-10}$ , di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alquilo  $C_{1-10}$ , alqueno  $C_{2-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , aminoalcoxi  $C_{1-10}$ , (alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alcoxi  $C_{1-10}$ , di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alcoxi  $C_{1-10}$ ,  $NR^{7a}R^{7b}$ , fenilo o piridinilo; dicho anillo fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con independencia de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por

25  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$  o la cadena lateral de un aminoácido de origen natural;

$R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son con independencia hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , aminoalquilo  $C_{1-10}$ , (alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alquilo  $C_{1-10}$ , di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alquilo  $C_{1-10}$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $X^1$  es N y  $X^2$  es CH.

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

Ar es fenilo sustituido por dos restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por halógeno, ciano y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

35  $R^1$  es flúor;

$R^3$  se elige entre el grupo formado por:

(i)  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$  en el que n es un número de 2 a 5;

(ii)  $CH_2OCOR^5$ ; y

40 (iii)  $C(=O)R^5$ .

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que  $R^3$  es  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_2CO_2R^4$ .

5. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que Ar es 3,5-diciano-fenilo, 3-cloro-5-ciano-fenilo o 3-ciano-5-difluorometil-fenilo;  $R^2$  es bromo, cloro o alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^3$  es  $CH_2O-C(=O)(CH_2)_nCO_2R^4$ .

45

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $X^1$  y  $X^2$  son N.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que:

50 Ar es fenilo sustituido por dos restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por halógeno, ciano y haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^1$  es flúor;

$R^3$  se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por:

- (i)  $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$  en el que n es un número de 2 a 5;
- (ii)  $\text{CH}_2\text{OCOR}^5$ ; y
- (iii)  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ .

- 5 8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que  $\text{R}^3$  es  $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{R}^4$ .
9. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que Ar es 3,5-diciano-fenilo, 3-cloro-5-ciano-fenilo o 3-ciano-5-difluorometil-fenilo;  $\text{R}^2$  es bromo, cloro o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; y  $\text{R}^3$  es  $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$ .
- 10 10. Un compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:  
 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetilo};  
 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetilo};  
 succinato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 15 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de metilo;  
 pentanodioato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 acetato de 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo;  
 (S)-2-amino-3-metil-butirato de 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo;  
 20 ácido {3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetoxicarbonilmetoxi}-acético;  
 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de etilo;  
 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de isopropilo;  
 succinato de mono-{3-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazina-1-carboxilato de 2-dimetilamino-1-metil-  
 25 etilo;  
 pentanodioato de mono-{3-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 hexanodioato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo};  
 3-[3-(1-acetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-6-bromo-2-fluor-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo;  
 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-(piridina-3-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo  
 30 3-[6-bromo-2-fluor-3-(1-isobutiril-1H-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilmetil)-fenoxi]-5-cloro-benzonitrilo;  
 (2-amino-etil)-metil-amida del ácido 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxílico;  
 (2-amino-etil)-amida del ácido 3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxílico;  
 35 fosfato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetilo}; y  
 fosfato de mono-{3-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-bencil]-pirazolo[3,4-c]piridazin-1-ilmetilo}.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso como medicamento.
- 40 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso para tratar una infección del VIH-1, prevenir una infección del VIH-1 o tratar el SIDA o el ARC.
13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una infección del VIH-1, prevenir una infección del VIH-1 o tratar el SIDA o el ARC.
- 45 14. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 y por lo menos un vehículo, excipiente o diluyente.

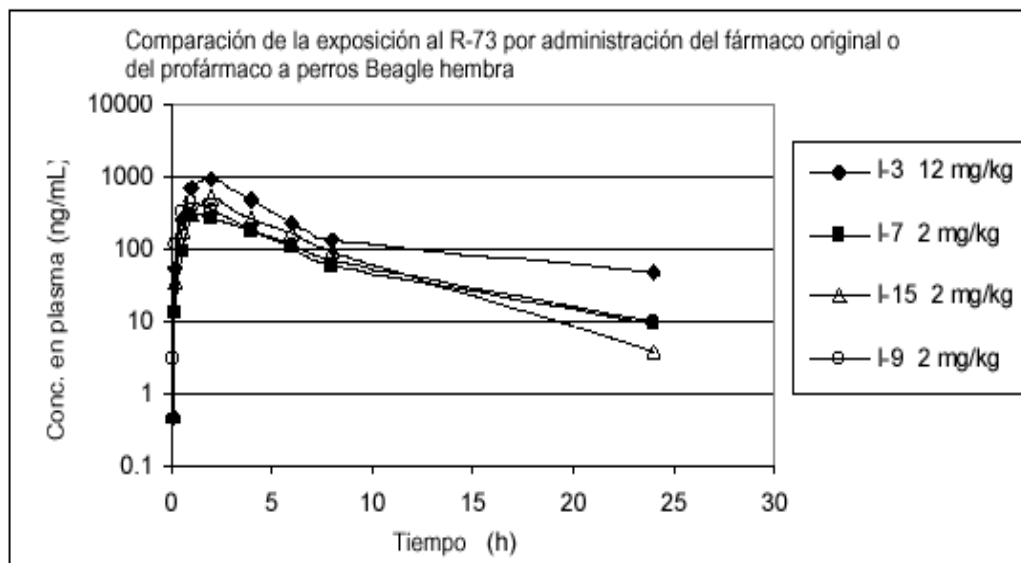
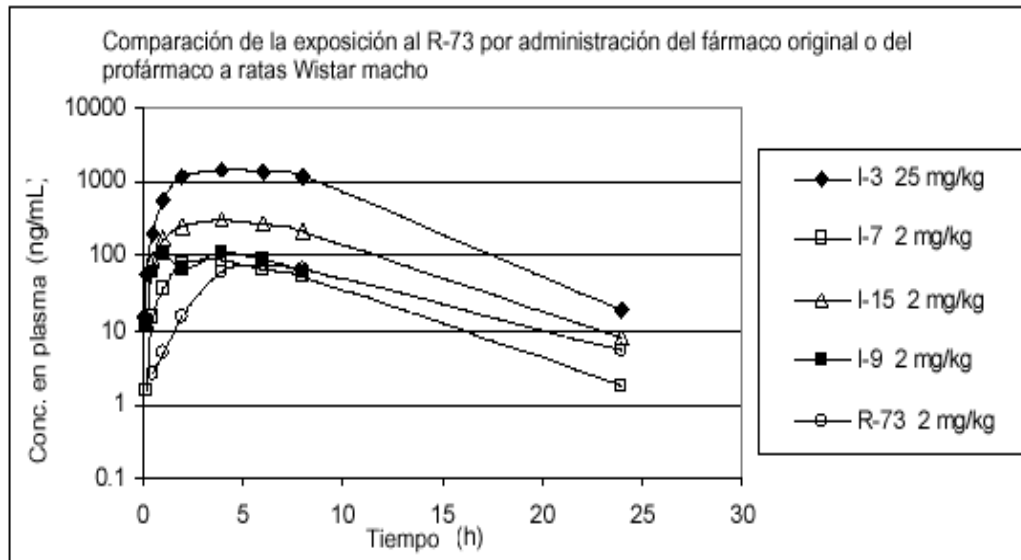


Figura 1

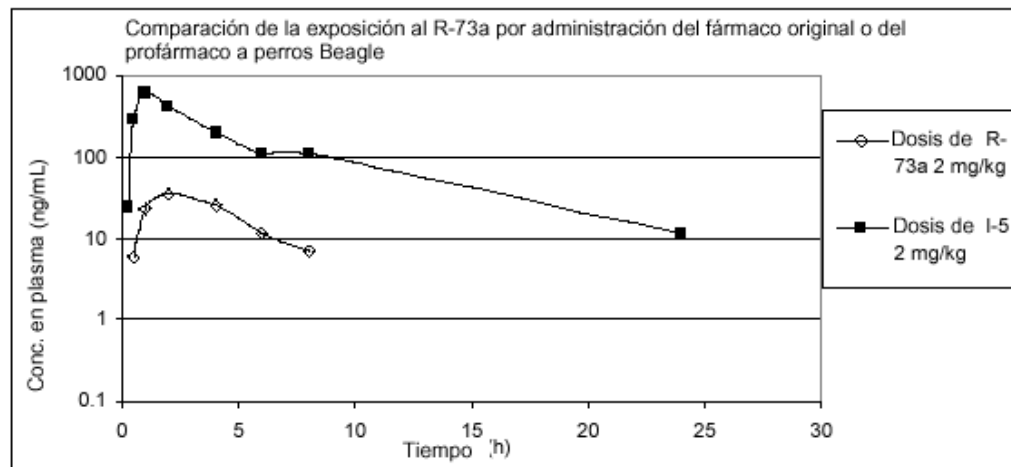
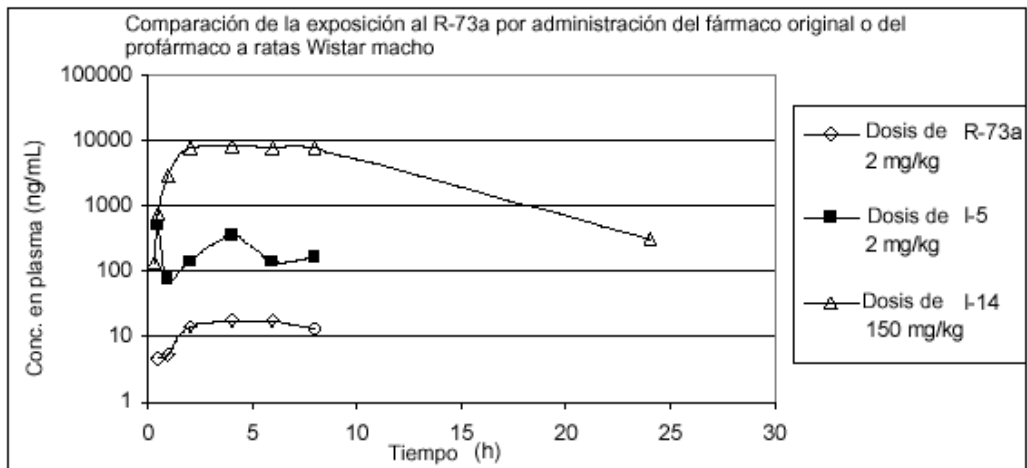


Figura 2

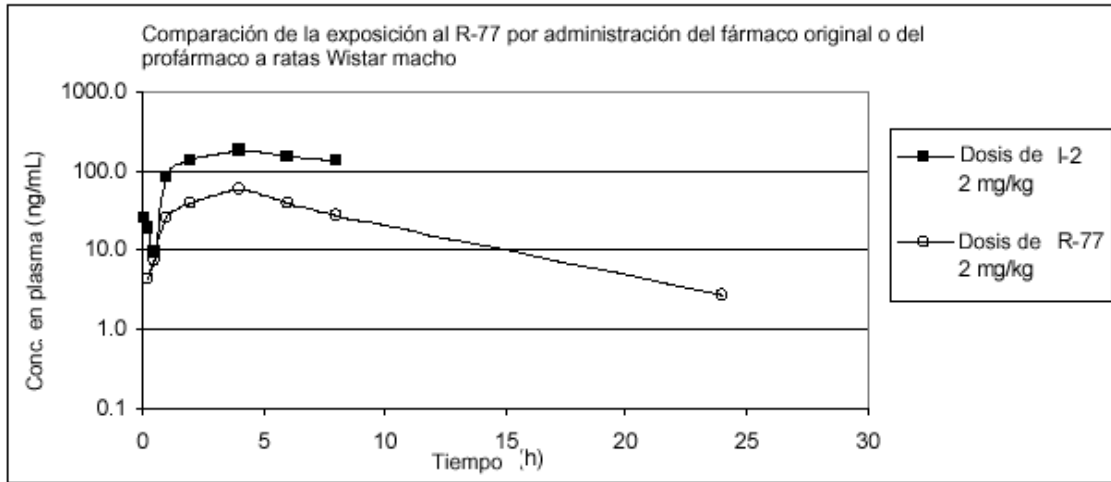


Figura 3