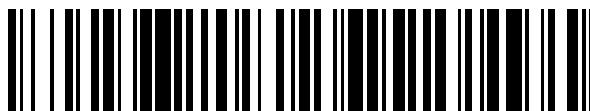


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 580**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/12** (2006.01)

**C07D 271/113** (2006.01)

**C07D 285/13** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2004 E 04722259 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 1608633**

54 Título: **Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa I para tratar enfermedades mediadas por el VIH**

30 Prioridad:

**24.03.2003 US 457130 P**

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

**20.06.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUNN, JAMES PATRICK;  
SWALLOW, STEVEN y  
SWEENEY, ZACHARY KEVIN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 574 580 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa I para tratar enfermedades mediadas por el VIH

5 La invención se refiere al campo de la terapia antivírica y, en particular, a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa para su uso en el tratamiento de las enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La invención proporciona nuevos compuestos heterocíclicos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por el VIH en monoterapia o en terapia de combinación y un proceso para preparar nuevos compuestos heterocíclicos.

15 El virus de la inmunodeficiencia humana VIH es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario, en especial de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, aumentando la susceptibilidad a infecciones oportunistas. La infección por VIH también está asociada a un complejo asociado al SIDA (ARC, del inglés *AIDS-related complex*) precursor, un síndrome caracterizado por síntomas tales como la linfadenopatía generalizada persistente, la fiebre y la pérdida de peso.

20 Al igual que otros retrovirus, el genoma del VIH codifica precursores proteínicos conocidos como gag y gag-pol que se procesan por la proteasa vírica para producir la proteasa, la transcriptasa inversa (RT, del inglés *reverse transcriptase*), la endonucleasa/integrasa y las proteínas estructurales maduras del núcleo del virus. La interrupción de este procesamiento impide la producción virus normalmente infecciosos. Se han dedicado grandes esfuerzos al control del VIH mediante la inhibición de las enzimas codificadas por el virus.

25 La quimioterapia disponible actualmente se dirige contra dos enzimas víricas cruciales: la proteasa del VIH y la transcriptasa inversa del VIH (J. S. G. Montaner y col., *Antiretroviral therapy: "the state of the art"*, *Biomed & Pharmacother.* 1999 53:63-72; R. W. Shafer y D. A. Vuitton, *Highly active retroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with the virus of the human immunodeficiency type 1*, *Biomed. & Pharmacother.* 1999 53:73-86; E. De Clercq, *New Developments in Anti-HIV Chemotherap.*, *Curr. Med. Chem.* 2001 8:1543-1572). Se han identificado dos clases generales de inhibidores de la RTI: los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI).

35 Los NRTI normalmente son análogos del 2',3'-didesoxinucleósido (ddN) que tienen que fosforilarse antes de la interacción con la RT vírica. Los trifosfatos correspondientes actúan como inhibidores competitivos o como sustratos alternativos de la RT vírica. Después de la incorporación a los ácidos nucleicos, los análogos de nucleósido finalizan el proceso de elongación de la cadena. La transcriptasa inversa de VIH tiene la capacidad de editar el DNA lo cual permite a las cepas resistentes superar el bloqueo por escisión del análogo del nucleósido y continuar la elongación. Los NRTI utilizados clínicamente en la actualidad incluyen la zidovudina (AZT), la didanosina (ddI), la zalcitabina (ddC), la estavudina (d4T), la lamivudina (3TC) y el tenofovir (PMPA).

40 Los NNRTI se descubrieron por primera vez en 1989. Los NNRTI son inhibidores alostéricos que se unen reversiblemente a un sitio fijador no de sustratos 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., *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection*, *Expert Opin. Investig. Drugs* 2001 10(8):1423-1442; E. De Clercq, *The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection*, *Antiviral Res.* 1998 38:153-179; G. Moyle, *The Emerging Roles of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiviral Therapy*, *Drugs* 2001 61(1):19-26). Aunque en el laboratorio se han identificado más de treinta grupos estructurales de NNRTI, solamente se han aprobado tres compuestos para la terapia anti-VIH: el efavirenz, la nevirapina y la delavirdina. A pesar de que inicialmente se consideró como una clase prometedora de compuestos, los estudios *in vitro* e *in vivo* revelaron rápidamente que los NNRTI presentan una barrera escasa a la aparición de cepas de VIH resistentes a los fármacos y presentan una toxicidad específica de su grupo. La resistencia a los fármacos con frecuencia se desarrolla a partir de una mutación de un solo punto en la RT.

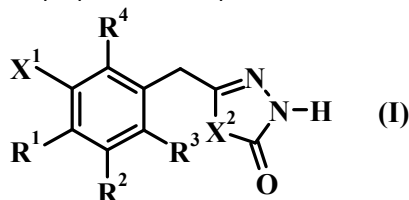
55 Aunque la terapia de combinación con los NRTI, los PI y los NNRTI tiene, en muchos casos, cargas virales tremendamente bajas y una progresión ralentizada de la enfermedad, continúan existiendo problemas terapéuticos significativos. Las combinaciones (cócteles) no son eficaces en todos los pacientes, con frecuencia aparecen reacciones negativas potencialmente graves y el virus VIH, que se replica con rapidez, ha demostrado que es capaz de crear variantes mutantes resistentes a los fármacos de proteasas y transcriptasas inversas de tipo silvestre.

60 Sigue existiendo una necesidad de fármacos más seguros que tengan actividad contra el tipo silvestre y contra las cepas de VIH resistentes que se presentan habitualmente.

65 Se han investigado ampliamente los compuestos de bencil-piridazinona por ser análogos de tiroxina que pueden disminuir el colesterol en plasma sin estimular la actividad cardíaca (A. H. Underwood y col., *A thyromimetic that decreases plasma cholesterol without increasing cardiovascular activity*, *Nature* 1986 324(6096):425-429; P. D. Leeson y col., *Selective thyromimetics. Cardiac-sparing thyroid hormone analogs containing 3'-arylmethyl*

*substituents, J. Med. Chem.* 1989 32(2):320-326; P. D. Leeson y *col.*, EP 0188351). El documento WO 96/24343 (D. J. Dunnington) desvela tirosinas sustituidas con oxo-piridazinilmetilo que son antagonistas selectivos del dominio SH2 fosfatasa hematopoyética lo que las convierte en útiles para aumentar la eritropoyesis y la hematopoyesis. Los documentos WO 97/02023 (D. J. Dunnington) y WO 97/02024 (D. J. Dunnington) desvelan además que estos compuestos son inhibidores específicos del dominio SH2 de la Stat 6 humana y que pueden ser útiles para tratar el asma, la rinitis alérgica y la anemia. El documento WO 2001/085670 (H. Shiohara y *col.*) desvela derivados de malonamida relacionados que son útiles para tratar trastornos circulatorios. El documento EP 810218 (D. A. Allen y *col.*) desvela compuestos de bencil-piridazinona sustituidos con benzoilo que son inhibidores de la ciclooxigenasa y compuestos potencialmente antiinflamatorios o analgésicos. Ninguna de las referencias presenta una terapia de para las infecciones por VIH ni para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH. El documento WO 02/36576 A1 desvela derivados de ftalazinona y el uso de estos compuestos para inhibir la actividad de la enzima poli (ADP-ribosa)polimerasa, también conocida como poli (ADP-ribosa)sintasa y poli ADP-ribosiltransferasa, y habitualmente denominada PATP.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, a compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de inmunodeficiencia humana, a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana que contienen un compuesto de fórmula I y a procesos para preparar un compuesto de fórmula I



en la que:

$X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $R^5O$ ,  $R^5S(O)_n$ ,  $R^5CH_2$ ,  $R^5CH_2O$ ,  $R^5CH_2S(O)_n$ ,  $R^5OCH_2$ ,  $R^5S(O)_nCH_2$  y  $NR^5R^6$ ;

$X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, y  $NR^7$ ;

$R^1$  y  $R^2$

(i) se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$ , alquilalquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

$R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

$R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; en el que dicho fenilo y dicho naftilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$ , alquilalquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcocarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o acilo;

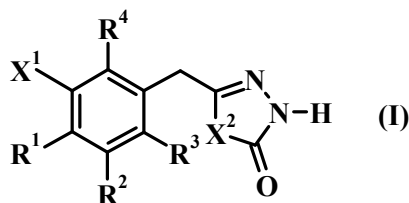
$R^7$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfínilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo;

$n$  es un número entero de 0 a 2;

y sales de adición de ácido de los mismos; en la que acilo mencionado solo o en un aminoacilo es un radical de fórmula  $C(=O)R$  en la que R es hidrógeno, alquilo ramificado o sin ramificar que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo.

La invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ,  $R^5$  es un arilo opcionalmente sustituido y  $R^1$ - $R^4$ ,  $R^7$  y  $X^2$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En una realización de la invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo;  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $X^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo;  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido; y  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $X^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo;  $R^5$  es fenilo monosustituido; y  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $X^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo;  $R^5$  es fenilo 2,5-disustituido; y  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $X^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo;  $R^5$  es fenilo 3,5-disustituido; y  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $X^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo;  $R^5$  es fenilo 2,4-disustituido; y  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $X^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo;  $R^5$  es fenilo 2,6-disustituido; y  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $X^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;  $R^3$  es hidrógeno o flúor; y  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $X^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^2$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido;  $n$  es un número de 0 a 2; y  $R^7$  y  $X^2$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^2$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^5$  es fenilo monosustituido;  $n$  es un número de 0 a 2; y  $R^7$  y  $X^2$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^2$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^5$  es fenilo monosustituido y el sustituyente se selecciona entre el grupo que

consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, X<sup>2</sup> y n son como se han definido anteriormente en el presente documento.

5 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; R<sup>5</sup> es fenilo 2,5-disustituido; n es un número de 0 a 2; y R<sup>7</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento.

10 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; R<sup>5</sup> es fenilo 2,5-disustituido y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, X<sup>2</sup> y n son como se han definido anteriormente en el presente documento.

15 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; R<sup>5</sup> es fenilo 3,5-disustituido; n es un número de 0 a 2; y R<sup>7</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento.

20 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; R<sup>5</sup> es fenilo 3,5-disustituido y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, X<sup>2</sup> y n son como se han definido anteriormente en el presente documento.

25 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; R<sup>5</sup> es fenilo 2,4-disustituido; n es un número de 0 a 2; y R<sup>7</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento.

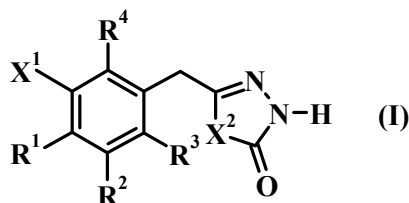
30 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; R<sup>5</sup> es fenilo 2,4-disustituido y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, X<sup>2</sup> y n son como se han definido anteriormente en el presente documento.

35 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; R<sup>5</sup> es fenilo 2,6-disustituido; n es un número de 0 a 2; y R<sup>7</sup> y X<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento.

40 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; R<sup>5</sup> es fenilo 2,6-disustituido y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, X<sup>2</sup> y n son como se han definido anteriormente en el presente documento.

45 En otra realización de la presente invención se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que X<sup>1</sup> es OR<sup>5</sup> o SR<sup>5</sup>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, cloro, flúor o metilo; R<sup>5</sup> es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o pirrolilo opcionalmente sustituidos; y X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y n son como se han definido anteriormente en el presente documento.

50 Se desvela adicionalmente un método para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I



en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo.

5 Se desvela adicionalmente un método para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en la que:  $X^1$  es  $OR^5$ ;  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;  $R^2$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo o etilo;  $R^3$  es hidrógeno o flúor;  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido; y  $X^2$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento.

10 Se desvela adicionalmente un método para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, que comprende coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo y por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de CCR5 e inhibidores de la fusión vírica.

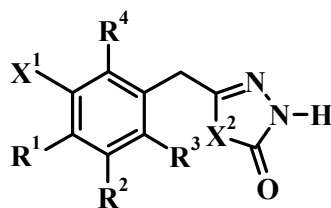
20 Se desvela adicionalmente un método para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, que comprende coadministrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo, y por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, rescriptor, sustiva, viramune efavirenz, nevirapina y delavirdina y/o el grupo que consiste en saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir y lopinavir.

25 Se desvela adicionalmente un método para inhibir la transcriptasa inversa de un retrovirus que comprende administrar un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo.

30 Se desvela adicionalmente un método para inhibir la transcriptasa inversa de un retrovirus que tiene por lo menos una mutación con respecto al virus de tipo silvestre, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento; e hidratos, solvatos, clatratos; y sales de adición de ácido del mismo.

35 Se desvela adicionalmente un método para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC, en el que el paciente está infectado con una cepa de VIH que presenta una sensibilidad reducida al efavirenz, nevirapina o delavirdina, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento; e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo. En otra realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente en el presente documento, e hidratos, solvatos, clatratos y sales de adición de ácido del mismo en mezcla con por lo menos con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable suficiente tras la administración en una pauta de dosis única o múltiple para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH.

50 En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso para preparar un heterociclo de fórmula I, en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $OCH_2R^5$  y  $R^5$  es un arilo opcionalmente sustituido o un resto heteroarilo;  $X^2$  es O, S, o  $NR^7$  y  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^7$  son como se han definido anteriormente en el presente documento,



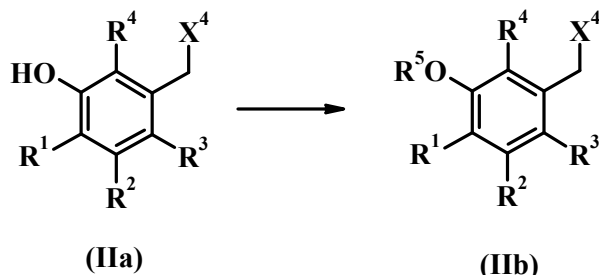
(I)

dicho proceso comprende las etapas de:

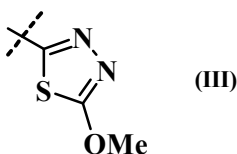
55 (j)

(a) acoplar un compuesto arilo de fórmula IIa en la que  $X^4$  es hidrógeno, alcoxicarbonilo o CN, con (A) un ácido arilborónico o un haluro de arilo, o (B) un haluro de aralquilo para producir un éter de fórmula IIb; y, si  $X^4$  es hidrógeno;

5 (b) (A) bromar el grupo metilo con N-bromosuccinimida y (B) desplazar el bromuro ( $X^4 = Br$ ) con cianuro sódico para producir el nitrilo correspondiente ( $X^4 = CN$ ), y, opcionalmente, (C) hidrolizar el nitrilo para obtener un alcoxicarbonilo ( $X^4 = CO_2$ alquilo) o un clorhidrato de O-alquil-imidato ( $X^4 = C(=NH_2^+)OR Cl^-$ );



10 (ii)(A) tratar un compuesto de fórmula IIb ( $X^4 =$  alcoxicarbonilo) secuencialmente con hidrato de hidrazina para obtener una acil-hidrazida (IIb;  $X^4 = CONHNH_2$ ) y (a) fosgeno, o un equivalente de fosgeno para producir una oxadiazolona de fórmula I en la que  $X^2$  es O; o, (b) secuencialmente con un isocianato de alquilo ( $R^7NCO$ ) para producir una diacilhidrazona (IIb;  $X^4 = C(=O)NHNHC(=O)NHR^7$ ) y con una base para obtener la triazolona I ( $X^2 = NR^7$ ); o (B) tratar un nitrilo de fórmula IIb ( $X^4 = CN$ ) secuencialmente (a) con un ácido y un alcohol para producir un clorhidrato de O-alquil-imidato ( $X^4 = C(=NH_2^+)OR Cl^-$ ), (b) con O-metilcarbamina ( $NH_2NHC(=S)OMe$ ) para producir IIb en la que



20  $X^4$  es una metoxitriazolona de acuerdo con la fórmula (III) y (c) con un ácido acuoso para hidrolizar dicha metoxitriazolona y producir un compuesto de fórmula I en la que  $X^2$  es S.

25 En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso como se ha descrito anteriormente para preparar un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$ ,  $R^5$  es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos y el éter se prepara mediante el acoplamiento un ácido arilborónico y un fenol IIa en presencia de una sal de Cu(II).

En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso como se ha descrito anteriormente para preparar un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$  es  $OR^5$ ,  $R^5$  es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos y el éter se prepara mediante el acoplamiento de un haluro de arilo y un fenol IIa en presencia de una sal Cu(I).

30 En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso como se ha descrito anteriormente para preparar un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$  es  $OCH_2R^5$  o  $OR^5$ ,  $R^5$  es un arilo opcionalmente sustituido o un resto heteroarilo y el éter se prepara mediante el acoplamiento un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos aceptores de electrones o un haluro de aralquilo opcionalmente sustituido y un fenol IIa, en presencia de una base.

35 En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso como se ha descrito anteriormente para preparar un compuesto de fórmula I en la que  $X^1$  es  $-OCH_2R^5$ ,  $R^5$  es arilo opcionalmente sustituido y el éter se forma mediante el acoplamiento de un alcohol  $R^5CH_2OH$  y IIa, dicha reacción se cataliza con un azodicarboxilato de dialquilo y triaril- o triaril-fosfina.

40 En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso como se ha descrito anteriormente para preparar un compuesto de oxadiazolona de fórmula I mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula IIb, en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $-OCH_2R^5$ ,  $R^5$  es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos,  $X^4$  es  $C(=O)NHNH_2$ , con fosgeno.

45 En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso como se ha descrito anteriormente para la obtención de un compuesto de oxadiazolona de fórmula I mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula IIb, en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $-OCH_2R^5$ ,  $R^5$  es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos,  $X^4$  es  $C(=O)NHNH_2$ , con carbonil-diimidazol.

50 En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso como se ha descrito anteriormente para preparar un compuesto de triazolona de fórmula I mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula IIb, en la que

$X^1$  es  $OR^5$  o  $-OCH_2R^5$ ,  $R^5$  es arilo opcionalmente sustituido,  $X^4$  es  $C(=O)NHNH_2$ , secuencialmente con isocianato de metilo o isocianato de etilo e hidróxido sódico metanólico.

5 En otra realización de la presente invención se proporciona un proceso como se ha descrito anteriormente para preparar un compuesto de tiadiazolona de fórmula I, tratando un compuesto de fórmula IIb, en la que  $X^1$  es  $OR^5$  o  $-OCH_2R^5$ ,  $R^5$  es arilo opcionalmente sustituido,  $X^4$  es  $C(=NH_2^+) Cl^-$ , secuencialmente con éster O-metílico del ácido hidrazinacarbotoico y un ácido acuoso.

10 La frase "una" entidad como se usa en el presente documento se refiere a una o más de dichas entidades; por ejemplo, "un compuesto" se refiere a uno o más compuestos o por lo menos a un compuesto. Por lo tanto, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "por lo menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente documento.

15 La frase "como se han definido anteriormente en el presente documento" se refiere a la primera definición proporcionada en el sumario de la invención.

20 La expresión "alquilo  $C_{1-6}$ " como se usa en el presente documento indica un resto hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquilo incluyen pero no se limitan a: grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo.

25 El término "haloalquilo" como se usa en el presente documento indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Son ejemplos el 1-fluormetilo, 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.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento indica un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

30 El término "arilo" como se usa en el presente documento significa un grupo aromático monocíclico o policíclico, que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo idóneos incluyen pero no se limitan a: fenilo, toliilo, indenilo y 1- o 2-naftilo, así como los restos carbocíclicos benzo-condensados tales como el 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados, dichos sustituyentes incluyen el alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfino  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano.

35 Un "grupo heteroarilo" o "heteroaromático" como se usa en el presente documento significa un anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende 5 átomos de carbono, átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como es bien sabido por los expertos en la materia, los anillos heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus homólogos formados únicamente por átomos de carbono. Por tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo solo necesita tener un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen pero no se limitan a: piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,-) y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, indolilo, quinolinilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados, seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, halo, haloalquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, arilsulfino, alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo y acilo, a menos que se indique lo contrario. Un átomo de nitrógeno del anillo heteroarilo puede ser opcionalmente un N-óxido.

40 El término "heterocíclico" significa el resto cíclico monovalente y saturado, formado por uno o más anillos, preferentemente de uno a dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o heteroátomos en el anillo (seleccionados entre N, O y  $S(O)_{0-2}$ ) y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente de uno a tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, halo, haloalquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, arilsulfino, alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo y acilo, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen pero no se limitan a: furanilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiofenilo, etcétera.

60 La expresión "grupo alcoxi" como se usa en el presente documento significa un grupo -O-alquilo, en el que el alquilo tiene es como se ha definido anteriormente tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, incluyendo sus isómeros.



La expresión "grupo alquiltio" como se usa en el presente documento significa un grupo -S-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente tal como metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *i*-propiltio, *n*-butiltio, *i*-butiltio, *t*-butiltio, pentiltio, incluyendo sus isómeros.

5 La expresión "grupo haloalcoxi" como se usa en el presente documento significa un grupo -O-haloalquilo, en el que el haloalquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen pero no se limitan a: 2,2,2-trifluoretoksi, difluormetoksi y 1,1,1,3,3,3-hexafluor-*iso*-propoxi.

10 La expresión "grupo haloalquiltio" como se usa en el presente documento significa un grupo -S-haloalquilo, en el que el haloalquilo es como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de grupo haloalquiltio incluye pero no se limita a: 2,2,2-trifluoretanotiol.

15 La expresión "grupo ariloxi" como se usa en el presente documento significa un grupo O-arilo, en el que arilo es como se ha definido anteriormente. Un grupo ariloxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. El anillo arilo de un grupo ariloxi es preferentemente un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento "ariloxi (C<sub>6</sub>)". La expresión "ariloxi opcionalmente sustituido" significa que el grupo ariloxi puede estar sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano.

20 La expresión "grupo heteroariloxi" como se usa en el presente documento significa un grupo O-heteroarilo, en el que el heteroarilo es como se ha definido anteriormente. El anillo heteroarilo de un grupo heteroariloxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos heteroariloxi incluyen pero no se limitan a: 2-piridiloxi, 3-pirroliloxi, 3-pirazoliloxi, 2-imidazoliloxi, 3-piraziniloxi, y 4-pirimidiloxi.

25 El término "acilo" o "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento indica un radical de fórmula C(=O)R en la que R es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo.

30 El término "alcoxycarbonilo" como se usa en el presente documento indica un radical de fórmula C(=O)OR en la que R es alquilo lineal o ramificado como se ha descrito anteriormente.

35 El término "acilamino" como se usa en el presente documento indica un radical de fórmula -NH-(acilo), en la que acilo es como se ha definido anteriormente.

La expresión "ácido arilborónico" como se usa en el presente documento indica un radical de fórmula ArB(OH)<sub>2</sub> en la que Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido, como se ha descrito anteriormente.

40 El término "alquilenos" como se usa en el presente documento denota un radical hidrocarburo divalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene de uno a seis átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos alquilenos incluyen pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno.

45 El término "arilalquilo" o "aralquilo" como se usa en el presente documento denota el radical R'R'-, en el que R' es un radical arilo como se ha definido anteriormente y R" es un radical alquilenos como se ha definido anteriormente y el grupo arilalquilo está unido a través del resto alquilenos. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo.

50 El término "halógeno" como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo o yodo. Igualmente, el significado del término "halo" abarca el flúor, cloro, bromo e yodo. La expresión "ácido halohídrico" indica un ácido formado por hidrógeno y un halógeno.

55 El término "alquilsulfonilo" como se usa en el presente documento significa el radical -S(O)R', en el que R' es alquilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen pero no se limitan a: metilsulfonilo e *iso*-propilsulfonilo.

60 El término "alquilsulfonilo" como se usa en el presente documento significa el radical -S(O)<sub>2</sub>R', en el que R' es alquilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a: metilsulfonilo e *iso*-propilsulfonilo.

65 El términos "amino", "alquilamino" y "dialquilamino" como se usan en el presente documento se refieren a -NH<sub>2</sub>, -NHR y -NR<sub>2</sub> respectivamente y R es alquilo, como se ha definido anteriormente. Los dos grupos alquilo unidos a un nitrógeno en un resto dialquilo pueden ser iguales o diferentes. El términos "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" como se usan en el presente documento se refieren a NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, RHN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- y R<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- respectivamente, en los que n es un número de 1 a 6 y R es alquilo como se ha definido anteriormente.

El prefijo "carbamoilo" como se usa en el presente documento significa el radical  $-\text{CONH}_2$ . El prefijo "N-alquilcarbamoilo" y "N,N-dialquilcarbamoilo" significa un radical  $\text{CONHR}'$  y  $\text{CONR}'\text{R}''$  respectivamente, en los que los grupos  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  son independientemente alquilo, como se ha definido anteriormente.

- 5 La expresión "base conjugada" como se usa en el presente documento significa una especie química producida cuando un ácido (incluyendo en este caso los ácidos carboxílicos) cede su protón.

Los compuestos de fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos son resultado de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros existen por lo general en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual producen por lo general una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son coherentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio es dependiente de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como el acetaldehído, predomina la forma cetona; en cambio, en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen los tautómeros ceto/enólicos ( $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$ ), amida/ácido imídico ( $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$ ) y amidina ( $-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}- \leftrightarrow -\text{C}(\text{NHR})=\text{N}-$ ). Los dos últimos son particularmente habituales en heteroarilos y anillos heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Los compuestos de fórmula I que son básicos pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos tales como los ácidos halohídricos (tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos (tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico y similares).

25 El término "solvato" como se usa en el presente documento significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que contiene adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente que está unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, atóxicos y/o aceptables para la administración a seres humanos en cantidades de trazas.

30 El término "hidrato" como se usa en el presente documento significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que contiene adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

35 El término "clatrato" como se usa en el presente documento significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, en forma de red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) ocupados por una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) que se halla atrapada en ellos.

La expresión "tipo silvestre" como se usa en el presente documento se refiere a una cepa del virus VIH que posee el genotipo dominante que aparece de forma natural en la población normal no expuesta a los inhibidores de transcriptasa inversa. La expresión "transcriptasa inversa de tipo silvestre" como se usa en el presente documento se refiere a la transcriptasa inversa expresada por una cepa de tipo silvestre que se ha secuenciado y se ha depositado en el banco de datos SwissProt con un número de registro P03366.

45 La expresión "sensibilidad reducida" como se usa en el presente documento se refiere a un cambio en la sensibilidad de un aislado viral particular de aproximadamente 10 veces, o más, en comparación con la sensibilidad que muestra un virus de tipo en el mismo sistema experimental.

#### ABREVIATURAS

50 Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la presente solicitud y tienen los significados que se enumeran a continuación:

AIBN	azo- <i>bis</i> -isobutirilonitrilo
atm	atmósferas
55 BBN o 9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOC <sub>2</sub> O	pirocarbonato de di- <i>tert</i> -butilo o anhídrido boc
Bn	bencilo
cbz o Z	benciloxicarbonilo
60 DABCO	diazabicyclooctano
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
65 DIAD	azodicarboxilato de di- <i>iso</i> -propilo
DIBAL-H	hidruro de di- <i>iso</i> -butil-aluminio

	DMA	N,N-dimetil-acetamida
	DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
5	EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
	Et	etilo
	EtOH	etanol
10	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LiHMDS	hexametildisilazano-litio
	h	hora u horas
	HOAc	ácido acético
	<i>i</i> -Pr	isopropilo
15	min	minuto o minutos
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MTBE	éter metil <i>t</i> -butílico
20	NBS	N-bromosuccinimida
	NMP	N-metilpirrolidona
	PCC	clorocromato de piridinio
	PDC	dicromato de piridinio
	psi	libras por pulgada cuadrada
25	pir	piridina
	TA	temperatura ambiente
	TEA o Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	Tf	triflato CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -
	TFA	ácido trifluoracético
30	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía de capa fina
	TMHD	2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona
	TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico

### 35 EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Los ejemplos de compuestos representativos dentro del alcance de la invención se proporcionan en las siguientes tablas. Estos ejemplos y preparaciones se proporcionan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben considerarse limitantes del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma. La tabla 1 ejemplifica derivados de ariloxi. La tabla 2 ejemplifica compuestos sustituidos con arililio. La tabla 3 ejemplifica compuestos sustituidos con bencilo. La tabla 4 ejemplifica compuestos sustituidos con alcoxi y aralcoxi. La tabla 5 ejemplifica compuestos heteroarilo sustituidos con ariloxi. La tabla 6 ejemplifica compuestos sustituidos con benzoílo.

45 En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en el programa AUTONOM<sup>TM</sup> v.4.0, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. La tabla 1 contiene ejemplos representativos de [3-fenoxibencil]piridazinonas

Tabla 1

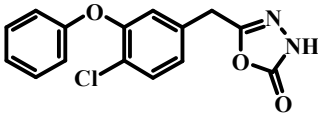
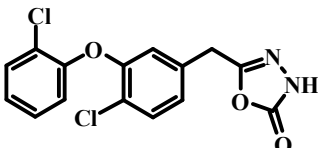
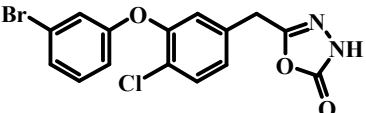
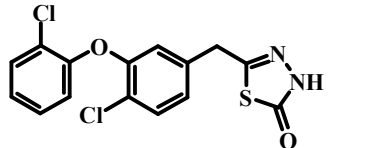
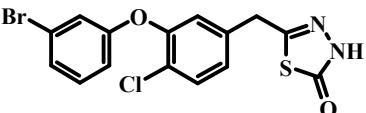
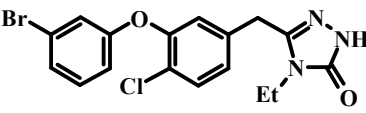
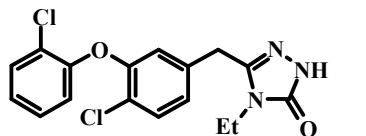
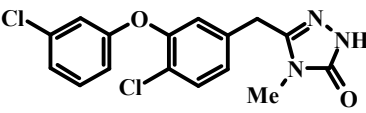
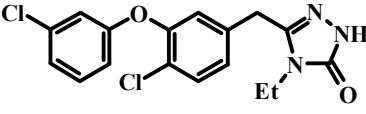
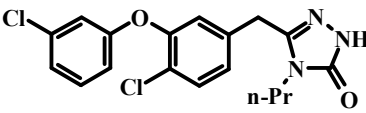
Comp. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] <sup>+</sup> (PM) p.f.	PESO Cl <sub>50</sub> (µM)
1		5-(4-cloro-3-fenoxi-bencil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	(302,7195)	18,53
2		5-[4-cloro-3-(2-cloro-fenoxi)-bencil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	(337,1646)	2,48

Tabla 1				
Comp. n.º	Estructura	Nombre	[M+H] <sup>+</sup> (PM) p.f.	PESO Cl <sub>50</sub> (µM)
3		5-[3-(3-bromo-fenoxi)-4-cloro-bencil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	(381,6156)	5,8
4		5-[4-cloro-3-(2-cloro-fenoxi)-bencil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ona	(353,2292)	0,1952
5		5-[3-(3-bromo-fenoxi)-4-cloro-bencil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ona	(397,6802)	0,5395
6		5-[3-(3-bromo-fenoxi)-4-cloro-bencil]-4-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(408,685)	1,18
7		5-[4-cloro-3-(2-cloro-fenoxi)-bencil]-4-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(364,234)	0,4473
8		5-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(350,2069)	0,2865
9		5-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-4-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(364,234)	0,04437
10		5-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-4-propil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona	(378,2611)	3,78

#### PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una diversidad de métodos que se representan en los esquemas de reacción que se muestran y se describen a continuación. Los materiales de partida y los reactivos empleados en la preparación de estos compuestos generalmente están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como *Fieser & 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 y I. Fleming (coord.), vol. 1-9, editorial Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), editorial Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), editorial Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 1991,

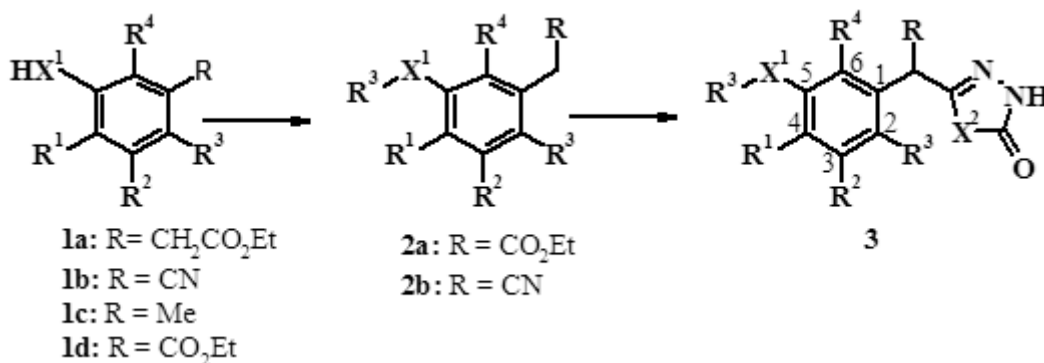
volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas y ejemplos de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos por los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas de síntesis, y se sugerirán, a un experto en la materia que se haya referido a la divulgación contenida en la presente Solicitud.

Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de las reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluidas pero no limitadas a: la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen en el presente documento se realizan preferentemente en una atmósfera inerte a presión atmosférica a una temperatura de reacción que varía de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $150^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $125^{\circ}\text{C}$ , y mucho más preferentemente y convenientemente aproximadamente a temperatura ambiente, por ejemplo,  $20^{\circ}\text{C}$ . Además, las condiciones de reacción son a modo de ejemplo y otras condiciones alternativas son bien conocidas. Las secuencias de las reacciones de los siguientes ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, que se establece en las reivindicaciones.

Los compuestos heterocíclicos de la presente invención se preparan mediante un proceso de dos etapas (esquema 1), que comprende la construcción de un anillo de arilo 2 adecuadamente sustituido y posteriormente la introducción del anillo heterocíclico 3. Aunque las etapas pueden realizarse en cualquier orden, el anillo heterocíclico se introduce generalmente después de haber finalizado las modificaciones del anillo arilo. Los derivados m-hidroxifenilacetato de alquilo 1a o m-hidroxifenilacetato de nitrilo 1b sustituidos son materiales de partida convenientes. Con frecuencia están disponibles en el mercado o bien pueden prepararse fácilmente a partir de precursores disponibles en el mercado. Como alternativa, el anillo arilo puede estar sustituido con un sustituyente metilo 1c o un éster de ácido carboxílico 1d que se convierte posteriormente en el compuesto 1b (véanse por ejemplo los esquemas 4 y 5). El experto en la materia apreciará fácilmente que los sustituyentes pueden modificarse después de la introducción del anillo heterocíclico.

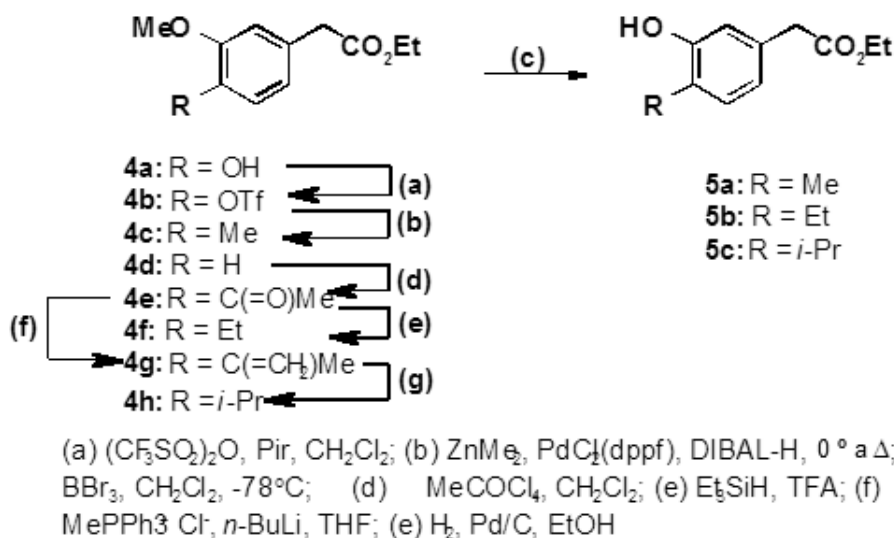
ESQUEMA 1



#### Preparación de ácido fenilacético y precursores de fenilacetato (esquema 1)

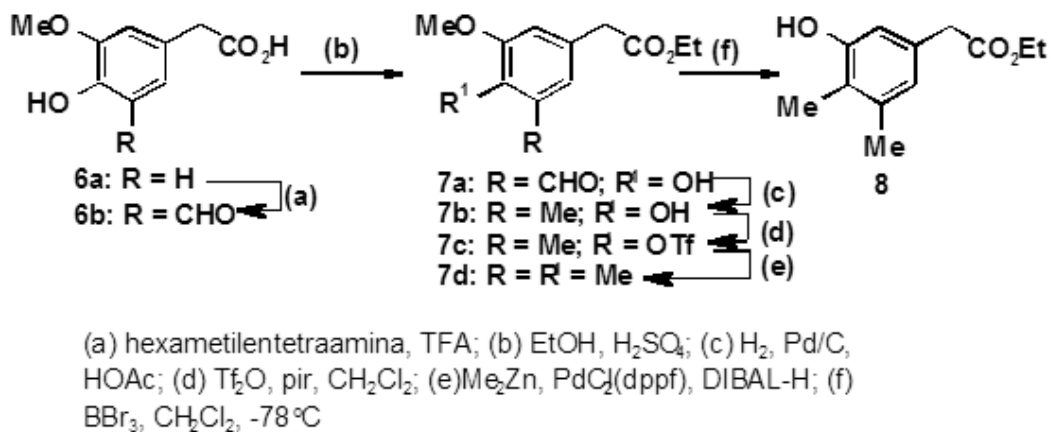
Se preparó 3-hidroxi-4-metilfenilacetato de etilo (5a) a partir de 3-metoxi-4-hidroxi-fenilacetato de etilo como se muestra en el esquema 2. El fenol se convirtió en el éster de triflato 4b que se sometió a un desplazamiento con  $\text{Me}_2\text{Zn}$ , DIBAL-H y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (E.-i. Negishi, en *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich y P. J. Stang (coord.), editorial Wiley-VCH, Mannheim, 1998, cap. 1; E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, 48:9577-9648) para proporcionar el compuesto 4c. La desmetilación con tribromuro de boro proporcionó el compuesto 5a. Se preparó 3-hidroxi-4-etilfenilacetato de etilo 5b por acilación de Friedel-Crafts de 4d, que proporcionó 4-acetil-3-metoxifenilacetato de etilo (4e). La reducción de la cetona con trietilsilano y TFA proporcionó el correspondiente derivado 4-etil sustituido 4f que se desmetiló con  $\text{BBr}_3$  para proporcionar el compuesto 5b. Se preparó 3-hidroxi-4-iso-propilfenilacetato de etilo (5c) por olefinación de Wittig del compuesto 4e y posterior hidrogenación catalítica del sustituyente 2-propenilo para proporcionar el compuesto 4h. La desmetilación con tribromuro de boro proporcionó el compuesto 5c.

ESQUEMA 2



5 Se preparó 3,4-dimetil-5-hidroxifenilacetato de etilo (8) por formilación de 6a y esterificación del ácido carboxílico resultante 6b para producir 3-formil-4-hidroxi-5-metoxifenil acetato de etilo (7a). La reducción del aldehído y la hidrogenólisis del alcohol bencílico resultante proporcionaron 7b. El segundo sustituyente metilo se introdujo mediante el tratamiento secuencial de 7b con anhídrido triflico que produjo 7c y el desplazamiento con Me<sub>2</sub>Zn, PdCl<sub>2</sub>(dppf) y DIBAL-H (citado anteriormente) para producir 7c. La desmetilación mediada por tribromuro de boro proporcionó el compuesto 8. (Esquema 3).

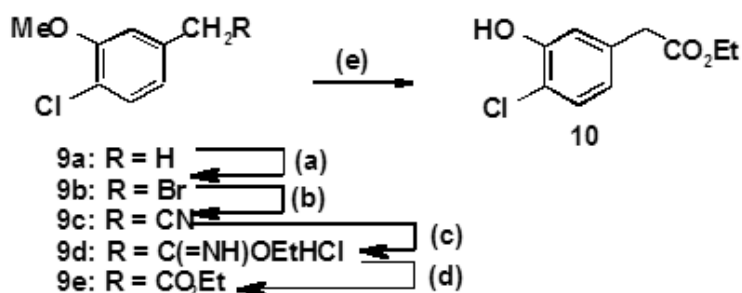
ESQUEMA 3



10 Se preparó 4-cloro-3-hidroxifenil acetato de etilo (10) a partir de 4-cloro-3-metoxitolueno mediante la bromación por radicales libres secuencial (9b), el desplazamiento nucleófilo del átomo de bromo con cianuro (9c) y una hidrólisis de dos etapas del nitrilo al hidrocloreto de amidina 9d y posteriormente al éster etílico 9e. La desmetilación mediada por tribromuro de boro como se ha descrito anteriormente proporcionó el compuesto 10. (Esquema 4).

15

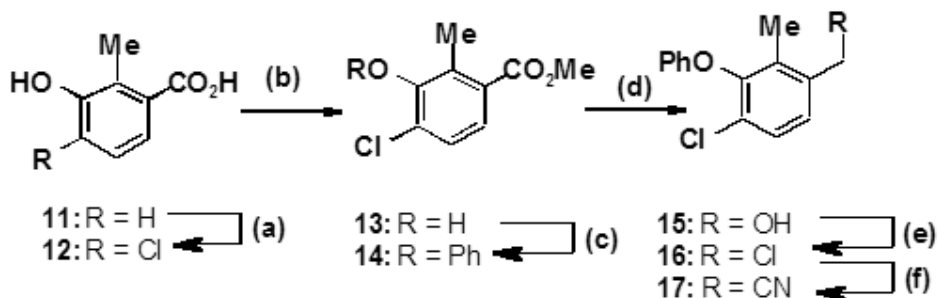
ESQUEMA 4



(a) NBS, peróxido de benzoilo, CCl<sub>4</sub>; (b) NaCN, EtOH al 90 %; (c) HCl, EtOH, Et<sub>2</sub>O; (d) H<sub>2</sub>O, 40 °C; (e) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C

5 Se prepararon derivados de 6-metilo a partir de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (11) que se cloró (NaOCl/NaOH) y esterificó para proporcionar el compuesto 13. El acoplamiento del ácido bencenoborónico mediado por acetato cúprico (a continuación) proporcionó el éter de diarilo 14. El nitrilo se introdujo mediante la reducción, la mesilación y el desplazamiento con cianuro para proporcionar el compuesto 17. El mesilato experimentó un desplazamiento "in situ" por el cloruro durante la reacción de mesilación.

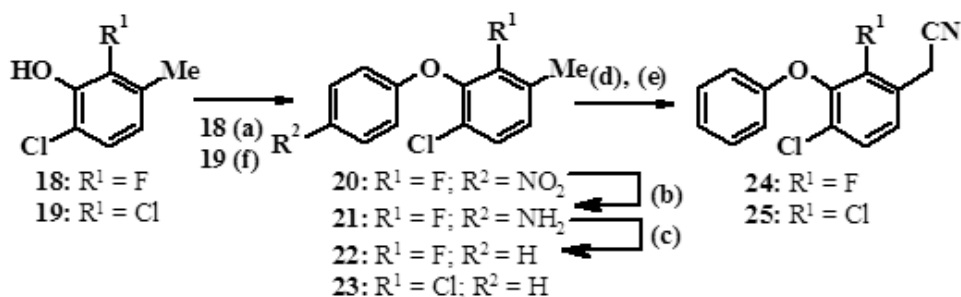
ESQUEMA 5



(a) NaOH, NaOCl, H<sub>2</sub>O; (b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH; (c) ácido bencenoborónico, Cu(Oac)<sub>2</sub>, TEA, tamices moleculares CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) DIBAL-H; (e) MsCl; TEA; (f) NaCN, EtOH

10 Los derivados 6-fluoro y 6-cloro estuvieron disponibles a partir de 6-cloro-2-fluor-3-metilfenol (18) y 3-bromo-2,4-diclorotolueno (19), respectivamente (esquema 6). La reacción de 18 catalizada por una base con p-fluor-nitrobenceno proporcionó el éter de diarilo 20. La conversión del sustituyente nitro en la amina correspondiente, seguida de la diazotación y la reducción produjo el 4-cloro-2-fluor-3-fenoxitolueno (22). Un experto en la materia  
 15 apreciará fácilmente que la disponibilidad de grupos arilo sustituidos con amino proporciona la posibilidad de reemplazar el sustituyente amino por una diversidad de otros sustituyentes utilizando la reacción de Sandmeyer. El acoplamiento de 19 (véase a continuación) mediado por cloruro cúprico proporcionó el correspondiente 2,4-dicloro-3-fenoxitolueno (23). La elaboración de la cadena lateral de acetonitrilo en 24 y 25 se consiguió mediante la  
 20 bromación bencílica y desplazamiento.

ESQUEMA 6

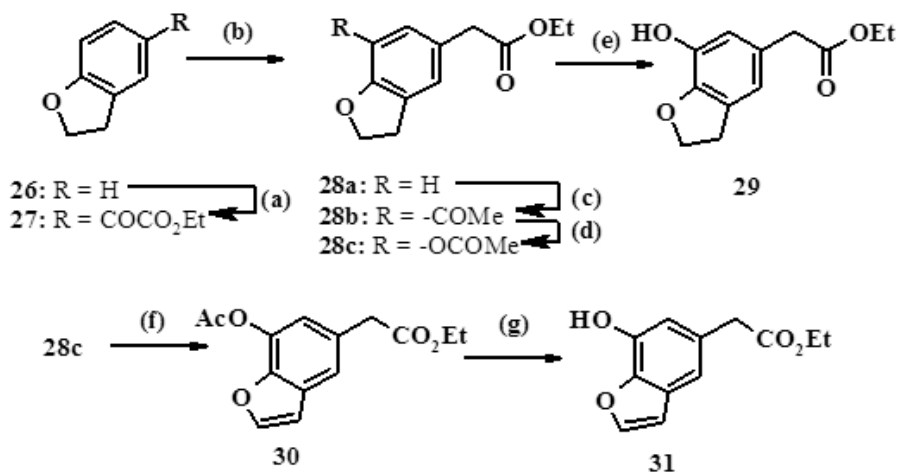


(a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; (b) SnCl<sub>2</sub>; (c) (i) NaNO<sub>2</sub>, HOAc; HCl, H<sub>2</sub>O (ii) FeSO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O, DMF; (d) (i) NBS, peróxido de benzoilo, CC1<sub>4</sub> (ii) NaCN, EtOH; (f) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuCl, NMP.

Se prepararon los derivados de benzofurano 31 y de dihidrobenzofurano 29 (esquema 7) a partir de dihidrobenzofurano (26). La acilación con cloro oxalato de etilo produjo el  $\alpha$ -cetoéster 27, que se redujo al correspondiente derivado de ácido fenilacético 28a en condiciones de Wolff-Kischner. También se ha notificado la preparación del compuesto 29 mediante una reacción de Wilgerodt (J. Dunn y col., *J. Med. Chem* 1986, 29:2326). La acilación de Friedel-Crafts con cloruro de acetilo proporcionó el derivado de acetilo 28b, que se convirtió en el acetato 28c en condiciones de Baeyer-Villiger y posteriormente se hidrolizó para proporcionar el compuesto 29. Los correspondientes análogos de benzofurano se prepararon por bromación bencílica y deshidrogenación simultánea, para producir el compuesto 31. Los productos finales que contenían dichos análogos de benzofurano no forman parte de la invención.

ESQUEMA 7

(solo para referencia)



(a) ClC(=O)CO<sub>2</sub>Et, AlCl<sub>3</sub>, disolvente; (b) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, KOH, etilenglicol; (c) CH<sub>3</sub>COCl, AlCl<sub>3</sub>, disolvente; (d) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, disolvente; (e) condiciones de hidrólisis (f) NBS; (g) NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, EtOH.

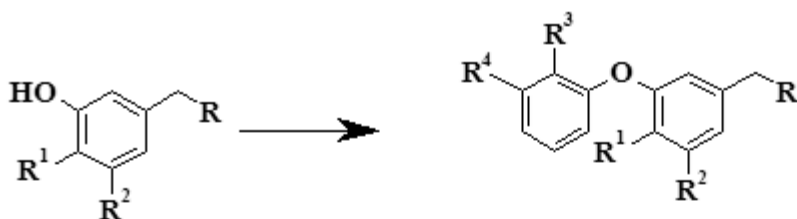
#### Preparación de intermedios ariléter (esquema 1; 2; X = O o S)

Se ha revisado la preparación de éteres de diarilo (J. S. Sawyer, *Recent Advances in Diaryl Ether Synthesis, Tetrahedron* 2000, 56:5045-5065). Los éteres de diarilo requeridos en el presente documento se obtienen mediante tres métodos diferentes (esquema 8): (i) condensación catalizada por Cu(OAc)<sub>2</sub> de ácidos bencenoborónicos sustituidos y fenoles (D. A. Evans y col., *Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Phenols with Aryl Boronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine, Tetrahedron Lett.*, 1998, 39:2937-2940 y D. M. T.



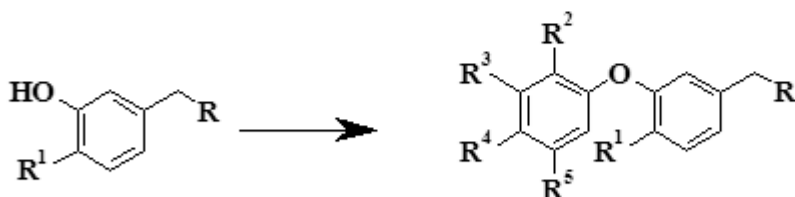
Chan y col., *New N- y O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate*, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39:2933-2936; esquema 1, condiciones (a), (b), (e), (f), (i)); (ii) mediante variaciones de la síntesis de éteres de diarilo de Ullmann con sales de Cu(I) (J.-F. Marcoux y col., *A General Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Ethers*, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119:10539-540; E. Buck y col., *Ullmann Diaryl Ether Synthesis: Rate Acceleration by 2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione*, *Org. Lett.* 2002, 4(9):1623-1626); condiciones (c), (d) y (h)); o (iii) mediante reacciones de desplazamiento aromático nucleófilo (Sawyer mencionado anteriormente, págs. 5047-5059; condiciones del esquema 1(g) y (j)). Se ha descrito notificado un proceso alternativo en el que se utilizan procedimientos de acoplamiento catalizados por paladio (G. Mann y col., *Palladium-Catalyzed Coupling Involving Unactivated Aryl Halides. Sterically Induced Reductive Elimination to Form the C-O Bond in Diaryl Ethers*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121:3224-3225). Un experto en la materia apreciará fácilmente que el procedimiento óptimo dependerá de la naturaleza y la posición que ocupan los sustituyentes en los anillos arilo.

## ESQUEMA 8



- |   |   |            |
|---|---|------------|
| <b>32a:</b> R = CN, R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = H                           | <b>33a:</b> R = CN, R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H, R <sup>3</sup> = Br                           | <b>(a)</b> |
| <b>32b:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = H           | <b>33b:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H, R <sup>3</sup> = Cl           | <b>(b)</b> |
| <b>32c:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = H           | <b>33c:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = F            | <b>(c)</b> |
| <b>32d:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr, R <sup>2</sup> = H | <b>33d:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H, R <sup>3</sup> = Cl           | <b>(d)</b> |
| <b>32e:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me              | <b>33e:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = Cl           | <b>(e)</b> |
|   | <b>33f:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = Cl | <b>(f)</b> |
|   | <b>33g:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = Cl           | <b>(f)</b> |

(a) ácido 2-bromobenzenoborónico, Cu(Oac)<sub>2</sub>, piridina, tamices moleculares de 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) ácido 2-clorobenzenoborónico, Cu(Oac)<sub>2</sub>, piridina, tamices moleculares de 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) *m*-fluorobromobenceno, CuCl Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; TMD, NMP; (d) 2-yodoclorobenceno; CuCl Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TMD, NMP; (e) ácido 3-clorobenzenoborónico, Cu(Oac)<sub>2</sub>, TEA, tamices moleculares 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) ácido 3-clorobenzenoborónico, Cu(Oac)<sub>2</sub>, TAE, tamices moleculares de 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

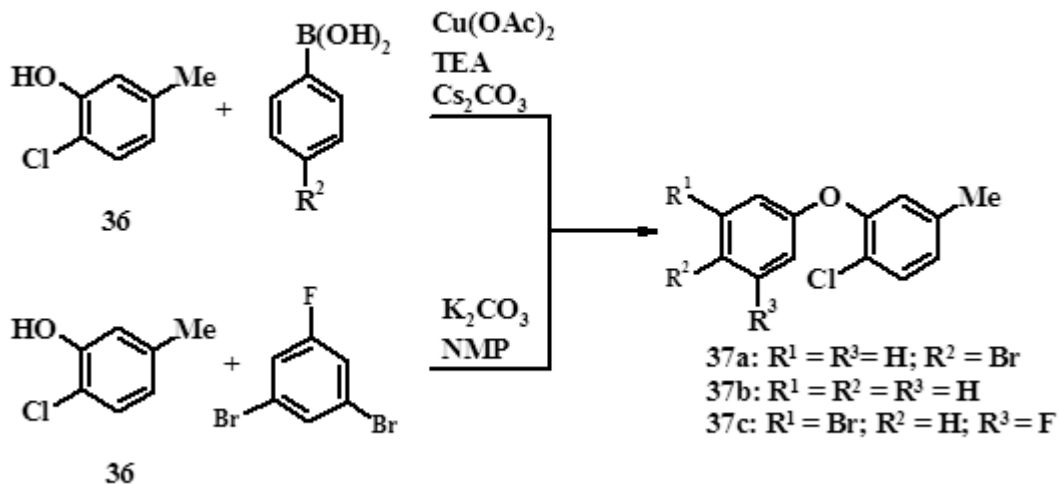


- |   |   |            |
|---|---|------------|
| <b>34a:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Cl | <b>35a:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Cl, R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H, R <sup>3</sup> = F, R <sup>5</sup> = CN | <b>(g)</b> |
| <b>34b:</b> R = H, R <sup>1</sup> = Cl                  | <b>35b:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>5</sup> = Cl, R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H        | <b>(h)</b> |
|   | <b>35c:</b> R = CO <sub>2</sub> Et, R <sup>1</sup> = Cl, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>5</sup> = H, R <sup>4</sup> = Br    | <b>(i)</b> |
|   | <b>35d:</b> R = H, R <sup>1</sup> = Cl, R <sup>3</sup> = Br, R <sup>5</sup> = F, R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H                  | <b>(j)</b> |

(g) 3,5-difluorobenzonitrilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NMP, 120 °C; (h) 2,5-diclorobromobenceno, CuCl, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TMHP, NMP 120 °C; (i) ácido 4-bromobenzenoborónico, Cu(Oac)<sub>2</sub>, TEA, tamices moleculares de 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (j) 3,5-dibromofluorobenceno, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TMHD, NMP.

Los derivados de *m*-cresol sustituidos también pueden ser sustratos adecuados para el acoplamiento usando estos procedimientos. Después de la introducción del sustituyente *meta* el intermedio puede convertirse en el derivado de fenilacetnitrilo correspondiente mediante bromación y desplazamiento con cianuro (esquema 9).

ESQUEMA 9

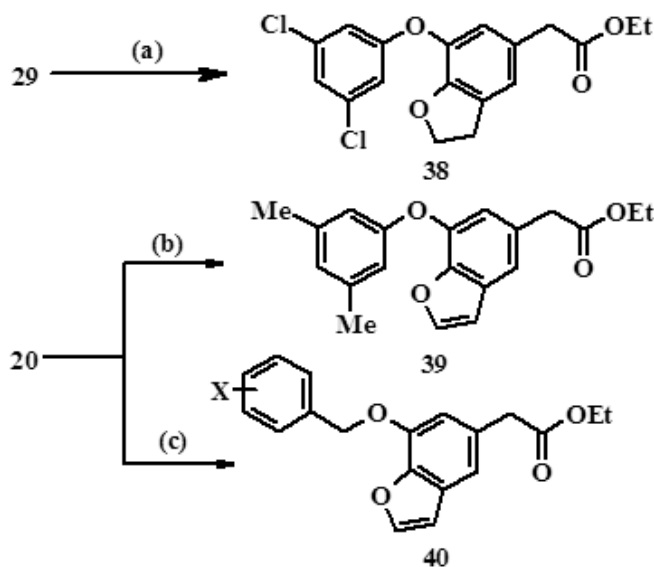


5 El acoplamiento de los compuestos con un anillo de arilo, heteroarilo o heterocíclico condensado para producir éteres de diarilo, éteres de alquilarilo o éteres de arilaralquilo puede realizarse mediante los mismos procedimientos. La preparación de derivados de aralquioxibenzofuranil acetato y ariloxidihidrobenzofuranilacetato se ejemplifica en el esquema 10. Los aralcoxibenzofuranos se obtienen mediante el acoplamiento de Mitsunobu del alcohol y el ácido hidroxibenzofuranacético.

10

Los productos finales que contienen dichos benzofuranos no forman parte de la invención.

ESQUEMA 10

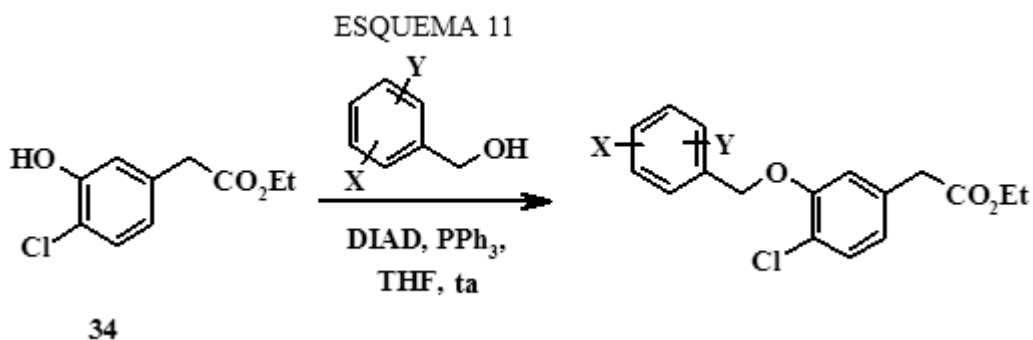


(a) ácido 3,5-diclorobencenoborónico, Cu(Oac)<sub>2</sub>, TEA, tamices moleculares, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) ácido 3,5-dimetilbencenoborónico, Cu(Oac)<sub>2</sub>, TEA, tamices moleculares, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) HOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>X, DIAD, PPh<sub>3</sub>.

15

Se prepararon éteres de aralquil arilo usando las condiciones de Mitsunobu (esquema 11; O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28). Como alternativa, los éteres de aralquilo pueden obtenerse mediante la síntesis clásica de éteres de Williamson (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4<sup>a</sup> edición; Wiley & Sons: Nueva York, 1992; págs. 386-87) o efectuando una reacción catalizada con paladio (M. Palucki y col., *Palladium-catalyzed Intermolecular Carbon-Oxygen Bond Formation: A New Synthesis of Aryl Ethers*, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119:3395-96).

20

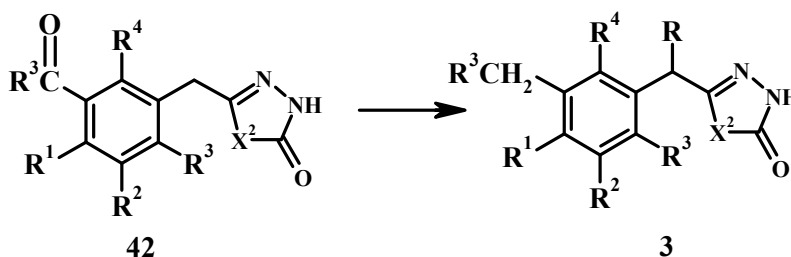


Preparación de intermedios de difenilamina (esquema 1; X = NR<sup>6</sup>)

5 Los compuestos de difenilamina dentro del alcance de la presente invención pueden prepararse mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, descritas por Hartwig (*Transition Metal Catalyzed Synthesis of Aryl Amines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism, Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* 1998, 37:2046-67).

10 Preparación de intermedios de difenilmetano (esquema 1; 2; X = CH<sub>2</sub> o C=O)

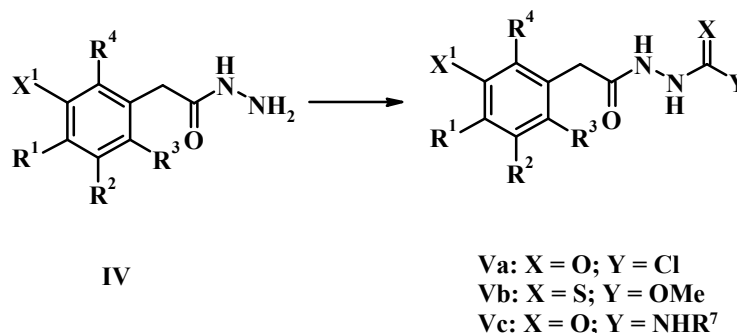
Los compuestos de difenilmetano de la presente invención pueden prepararse mediante la reducción de los derivados de benzoílo 42 correspondientes. Aunque las reducciones se realizan convenientemente con hidruro de trietilsililo y ácido trifluoroacético, una diversidad de otros procedimientos para efectuar esta transformación son bien conocidos en la técnica.



20 La preparación de los derivados de benzoílo requeridos se ha descrito en la patente de los EE.UU. 5 886 178 (D. A. Allen y col.). La síntesis de los derivados de benzofurano sustituidos con benzoílo también se ha notificado en la patente de los EE.UU. 4780480 (J. P. Dunn) y en la bibliografía científica (J. P. Dunn y col., *Analgetic and Antiinflammatory 7-Aroylbenzofuran-5-ylacetic acids and 7-Aroylbenzothiophene-5-ylacetic Acids, J. Med. Chem.* 1986, 29:2326). Estas referencias se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

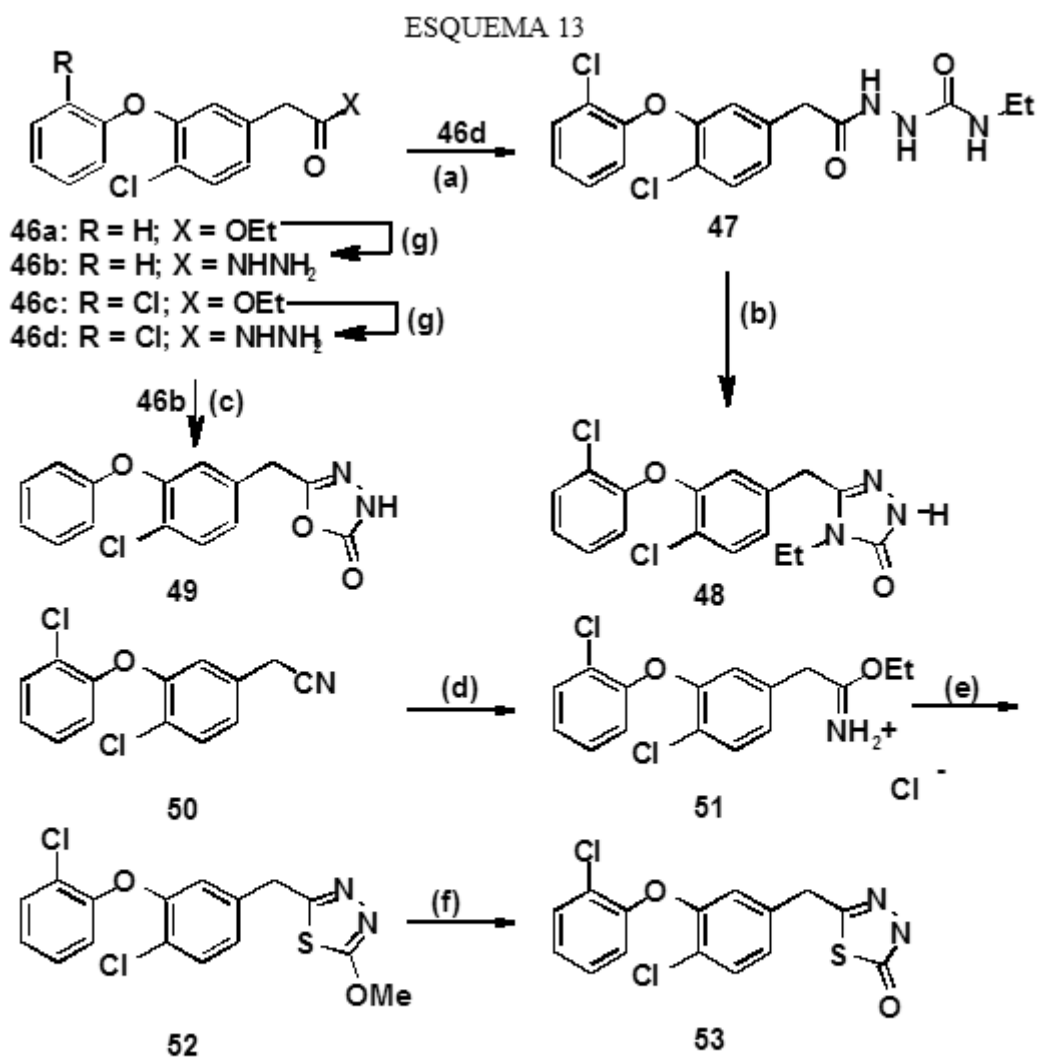
25 Introducción del anillo heterocíclico (esquema 1; 3)

Los compuestos de oxadiazolona, tiadiazolona y triazolona de la presente invención pueden prepararse mediante la ciclación de un derivado de diacilhidrazona de acuerdo con la fórmula V. Sin el deseo de limitarse por un mecanismo específico o secuencia de etapas de reacción, las oxadiazolonas pueden prepararse tratando una acilhidrazona IV con el derivado de acilo apropiado y ciclando el compuesto de diacilo resultante. Un experto en la materia apreciará fácilmente que el compuesto IV es un nucleófilo ambivalente y la reacción inicial realizarse sobre el oxígeno del carbonilo o sobre el nitrógeno y el posterior cierre del anillo de cualquiera de los dos produce el mismo producto.



35

- Pueden prepararse 2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-oxadiazoles 49 por ciclación de una acilhidrazida 46b con fosgeno (o equivalentes tales como carbonildiimidazol, cloroformatos de alquilo y similares) para producir directamente el oxadiazol deseado (A. Hetzheim, 1,3,4-Oxadiazoles en: *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*, E. Schaumann (coord.), Heterene III/parte 3, tomo E8c; editorial Thieme, Stuttgart; 1994, págs. 531-536) (esquema 13).
- 5 Los 2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazoles 53 se preparan por condensación de un imidato de O-alquilo 51 y metoxitiocarbonil-hidrazida lo que produce un derivado de 2-metoxi-3,4-tiadiazol 52 que se hidrolizó al correspondiente 2-oxo-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol 53 en condiciones ácidas (H. Kristinsson y col., *Synthesis of Heterocycles. V. 1,3,4-Thiazol-2(3H)-one*, *Helv. Chim. Acta* 1982, 65:2606). Como alternativa, la ciclación de las N-acil-N'-alcoxicarbonil-hidrazidas con el reactivo de Lawesson puede producir directamente el tiadiazol (B. P. Rasmussen y col., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1985, 62). Las triazolonas 48 se prepararon por carbamoilación de una acilhidrazida 46d con isocianato de etilo para producir una N-acil-N'-carbamoilhidrazida 47 que se cicló a la triazolona 48 tras el tratamiento con hidróxido potásico metanólico.
- 10



(a) EtNCO, THF; (b) KOH, MeOH; (c) ClC(=O)Cl, pir<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) HCl, EtOH;  
 (e) H<sub>2</sub>NNHC(=S)OMe; dioxano; (f) HOAc; (g) NH<sub>2</sub>, EtOH

15

#### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación y excipientes para la administración oral. La administración puede realizarse en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, 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 incluyendo la continua (goteo intravenoso) tópica parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de potenciación de la penetración), bucal, nasal, por inhalación y la administración de
- 20

supositorios, entre otras vías de administración. Generalmente, la forma de administración preferida es la oral, usando una pauta de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con la gravedad de la dolencia y con la respuesta del paciente al principio activo.

5 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden incorporarse en forma de composiciones farmacéuticas y de dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden estar comprendidas por ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz  
10 adecuada del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria pretendido que se vaya a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación sostenida o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para su uso oral; o en forma de supositorios para su administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Una preparación típica contendrá de  
15 aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). La expresión "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir las formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la materia apreciará que un principio activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y los parámetros farmacocinéticos deseados.

20 El término "excipiente" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que es útil para preparar una composición farmacéutica y que generalmente es seguro, atóxico, y no es indeseable en sentido biológico ni en cualquier otro sentido, e incluye los excipientes que son aceptables para el uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano. El término "excipiente" como se usa en el presente documento incluye tanto un excipiente como más de un dicho excipiente.

25 Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que además pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido  
30 finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En los comprimidos, el principio activo generalmente se mezcla con el excipiente que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los excipientes adecuados incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además  
35 del principio activo, las preparaciones en forma sólida pueden contener colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales o artificiales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Las preparaciones en forma líquida también son adecuadas para la administración oral e incluyen las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Estas incluyen las preparaciones en forma sólida que  
40 están destinadas a convertirse en preparaciones en forma líquida inmediatamente antes de su uso.

Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga. Las soluciones  
45 acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas precargadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol  
50 acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos, oleosos o no acuosos, incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (por ejemplo, el aceite de oliva) y los ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, el oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenida mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante la liofilización de la solución para su reconstitución antes de su uso en un vehículo adecuado, por ejemplo,  
55 agua estéril, apirógena.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica a la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones o en forma de un parche transdérmico. Las pomadas y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa u oleosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes adecuados.  
65 Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrá uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones

adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas para chupar que comprenden los principios activos en una base aromatizada, por lo general sacarosa y goma arábiga o tragacanto; las pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y los enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un excipiente líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo homogéneamente, por ejemplo, mediante agitación. Después, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su 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 proporcionarse en forma de dosis individual o de múltiples dosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse mediante la administración por parte del paciente de un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba pulverizadora atomizadora dosificadora.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en aerosol, en especial a las vías respiratorias, incluyendo la administración intranasal. Generalmente, el compuesto tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Un tamaño de partícula de este tipo puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. El principio activo se proporciona en un envase presurizado que contiene un propulsor adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en formas de dosificación unitarias, por ejemplo en cápsulas o cartuchos, por ejemplo, de gelatina o en envases de tipo blíster, desde los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos, adaptados para la administración del principio activo con liberación sostenida o controlada. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de liberación de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de liberación son ventajosos en el caso de que sea necesaria una liberación continuada y cuando sea crucial el cumplimiento por parte del paciente con una pauta de tratamiento. Los compuestos de sistemas de liberación transdérmica se unen frecuentemente a un soporte sólido que se adhiere a la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un potenciador de la penetración, por ejemplo, la azon(1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan por vía subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico. Se describen formulaciones adecuadas junto con vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de los contenidos de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para a una vía particular de administración sin volver inestables las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos para volverlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse mediante modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.), que están bien dentro de la experiencia habitual en la técnica. También está bien dentro de la experiencia habitual de la técnica modificar la vía de administración y la pauta de dosificación de un compuesto particular con el fin de manejar la farmacocinética de los presentes compuestos para conseguir el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. Esa dosificación puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se trata, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que se trata al paciente, la vía y la forma de administración así como las preferencias y la experiencia del facultativo implicado. Para la administración oral, debería ser apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y mucho más preferentemente entre 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Por tanto, para la

administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 7 mg a 0,7 g por día. La dosificación diaria puede administrarse como una dosificación única o en dosificaciones divididas, normalmente entre 1 y 5 dosificaciones por día. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces la dosificación se aumenta mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto habitual en tratar las enfermedades descritas en el presente documento, sin necesidad de realizar experimentos innecesarios y apoyándose en su conocimiento y experiencia personales y en las divulgaciones de la presente solicitud, será capaz de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y un paciente dados.

En realizaciones de la invención, el principio activo o una sal puede administrarse en combinación con otro agente antivírico, tal como un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, otro inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la proteasa del VIH. Cuando se administran el principio activo o su derivado o sal en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede aumentar por sobre la del compuesto parental. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, dicha administración puede ser simultánea o secuencial con respecto a la de los derivados nucleósidos. La expresión "administración simultánea" como se usa en el presente documento incluye por tanto la administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes momentos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede conseguirse mediante una sola formulación que contenga dos o más principios activos o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un solo agente activo.

Se apreciará que las referencias al tratamiento en el presente documento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de los trastornos existentes, y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de seres humanos así como el de otros animales. Además, el tratamiento de una infección por VIH, como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una afección asociada a o mediada por la infección por VIH, o de los síntomas clínicos de las mismas.

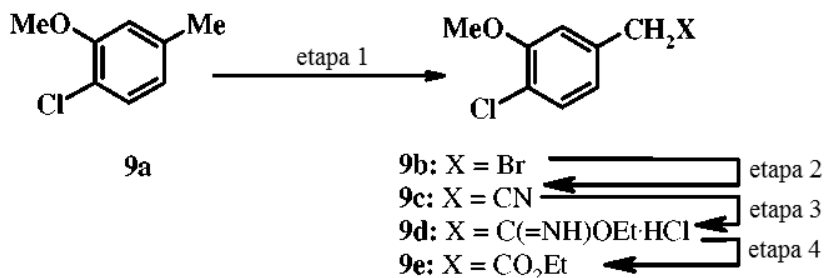
Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitarias. En dichas formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades individuales de la preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, una oblea o incluso una pastilla para chupar, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellos en forma envasada.

Las composiciones farmacéuticas del ejemplo 23 se proporcionan para permitir a los expertos en la materia comprender más claramente la presente invención y ponerla en práctica. No deben considerarse limitantes del alcance de la invención, sino meramente ilustrativas y representativas de la misma.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante diversos métodos conocidos en la técnica de la química orgánica. Los materiales de partida para las síntesis están fácilmente disponibles en fuentes comerciales o son conocidos o pueden prepararse ellos mismos mediante técnicas conocidas en la técnica. Los siguientes ejemplos (a continuación) se proporcionan para permitir a los expertos en la materia comprender más claramente la presente invención y ponerla en práctica. No deben considerarse limitantes del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos.

#### EJEMPLO 1

4-Cloro-3-metoxifenilacetato de etilo



#### Etapa 1

Una solución de 4-cloro-3-metoxitolueno (9a; 0,5 g; 3,2<sup>o</sup>mmol), NBS (0,57 g; 3,2<sup>o</sup>mmol) y peróxido de benzoílo (0,031 g; 0,13<sup>o</sup>mmol) y 32 ml de DCE se calentaron a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó

con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se filtró en seco y se evaporó para proporcionar el compuesto de bromometilo 9b que se usó sin purificación adicional.

#### Etapa 2

Los 28 g (0,166°mmol) de 9b de la etapa anterior, NaCN (28 g; 0,58°mmol; 3,5 equiv.) y 500 ml de EtOH acuoso al 90 % se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El residuo en bruto se repartió entre EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$  (359 ml de cada uno), se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. La cromatografía de gel de sílice y la elución con un gradiente (100 % de hexano  $\rightarrow$  hexano:EtOAc 90:10) produjo 21 g de 9c.

#### Etapa 3

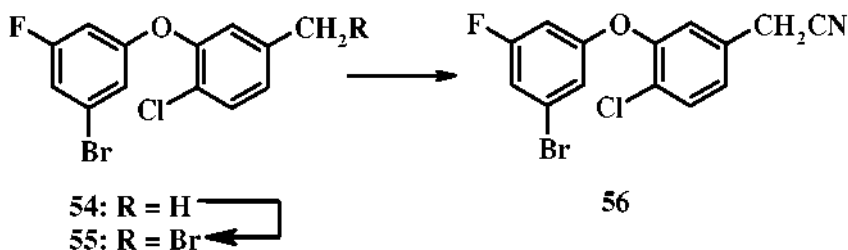
Se burbujeó HCl gaseoso lentamente en una solución enfriada de 4-cloro-3-metoxiacetonitrilo (9b) en tolueno (10 ml), éter (10 ml) y EtOH (1 ml) durante aproximadamente 10 min. La reacción se tapó y se almacenó a  $-30^\circ\text{C}$  durante una semana. La TLC no detectó nada de material de partida restante. El disolvente se evaporó y el sólido de color amarillo se agitó con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se filtró y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se secó en un horno de vacío para proporcionar 0,57 g (90 %) de 4-cloro-3-metoxifenilmetilimidato de etilo (9d).

#### Etapa 4

Una solución de 0,57 g de 9d y 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  se calentó a  $40^\circ\text{C}$  durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc. La reacción se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó y el producto 9e resultante se usó sin purificación adicional.

#### EJEMPLO 2

4-cloro-3-(3-bromo-5-fluorofenoxi)fenilacetnitrilo



#### Etapa 1

Una mezcla de NBS (1,066 g; 5,99°mmol), peróxido de benzoilo (0,069 g; 0,28°mmol) y 54 (1,80 g; 5,70°mmol) y 20 ml de  $\text{CCl}_4$  se calentaron a  $90^\circ\text{C}$  durante 2,5 h, se enfriaron a ta, se vertieron en agua (100 ml) y se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2,25 g del derivado de bromometil 55 en forma de un aceite incoloro que se usó directamente en la etapa posterior.

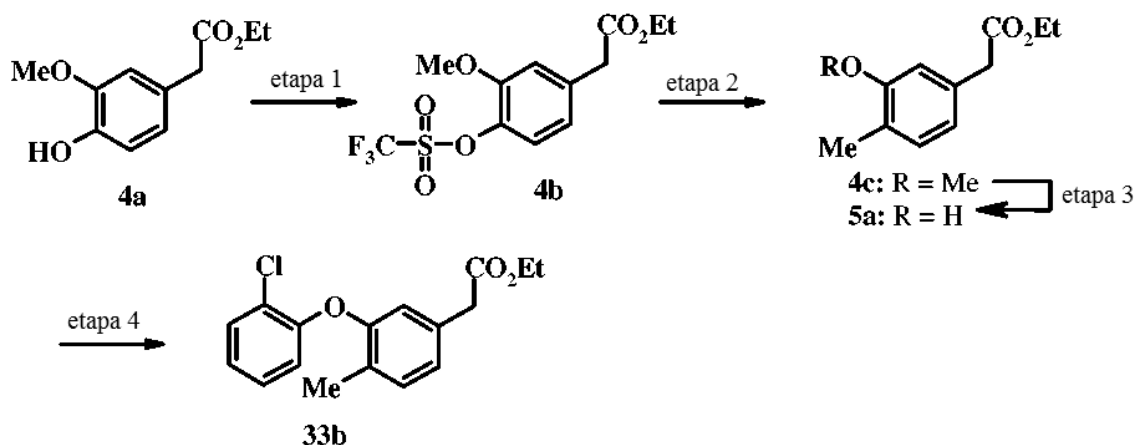
#### Etapa 2

Una mezcla de 2,25 g de 55, NaCN (0,839 g; 17,12°mmol) y 20 ml de etanol acuoso al 90 % se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El volumen se redujo a aproximadamente el 25 % del volumen original al vacío. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (80 ml) y se vertió en 40 ml de NaCl saturado y 40 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con un gradiente de hexano:EtOAc (10:1  $\rightarrow$  6:1) para proporcionar 1,10 g (56,6 %) de 56 en forma de un aceite incoloro.

#### EJEMPLO 3

Éster etílico del ácido [3-(2-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-acético





## Etapa 1

5 A una solución enfriada de 4-hidroxi-3-metoxifenilacetato de etilo (4a; 13,7 g; 65,2 mmol) y 260 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió gota a gota anhídrido trifílico (16 ml); 97,9°mmol) seguido de la adición gota a gota de piridina (8,9 ml); 8,8°mmol). La reacción se agitó en un baño de hielo-agua durante 3 h. La solución se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar 21 g (90 %) de 4b.

10

## Etapa 2

15 A una solución de 3-metoxi-4-trifluorosulfonyloxfenilacetato de etilo (4b) en 4 ml de THF enfriada en un baño de hielo-agua se le añadió lentamente una solución de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,024 g; 0,029°mmol) y DIBAL-H (6 ml; 0,058°mmol; 1,0 M en PhMe) y una pequeña cantidad de THF seguido de dimetilcinc (0,29 ml; 0,58°mmol; 2,0 M en PhMe). Después de que se completara la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta y después se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con una pequeña cantidad de agua, se filtró a través de un lecho de Celite® y los sólidos se lavaron minuciosamente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,240 g (85 %) de 3-metoxi-4-metilfenilacetato de etilo (4c).

20

## Etapa 3

25 A una solución de 4c (2,2 g; 8,0°mmol) y 250 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriada a -78 °C se le añadió gota a gota mediante una jeringa BBr<sub>3</sub> (9,8 ml; 0,104 mol). Después de 1 h a -78 °C, la reacción se agitó durante 4 h en un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C y la reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, después se calentó a temperatura ambiente y la fase orgánica se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar 1,4 g de 3-hidroxi-4-metilfenilacetato de etilo (5a).

30

## Etapa 4

35 A una suspensión de 5a (4,8 g; 25 mmol), ácido 2-clorobencenoborónico (7,8 g; 50°mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (5 g; 27,5°mmol), tamices moleculares de 4Å en polvo (15 g) y 250 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de 4 días el material de partida todavía era evidente por TLC y se añadieron 5,0 g adicionales del ácido borónico. La reacción se agitó durante un día adicional y la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y gel de sílice. Los sólidos se lavaron bien con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los filtrados combinados se lavaron secuencialmente con HCl 2 N (25 ml, 2 veces), NaHCO<sub>3</sub> (25 ml), agua y salmuera. Los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 25 %:hexano para proporcionar 2,2 g (28 %) de 33b.

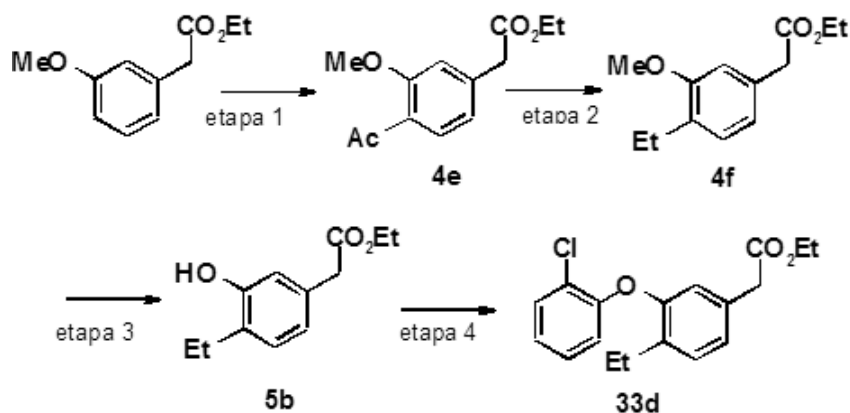
40

## Etapa 6

45 Una mezcla de 0,72 g (2,6°mmol) de 57, HOAc (3,5 ml), HCl (7 ml) y H<sub>2</sub>O (3,5 ml) se calentó a reflujo durante 6 h, se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El producto eluido, que aún contenía la 3-cloropiridazina se disolvió en HOAc (20 ml) y NaOAc (0,2 g) y volvió a aislar para proporcionar 0,4 g (50 %) de 58 en forma de un sólido de color blanco; p.f. 116-118.

## EJEMPLO 4

3-(2-Cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetato de etilo



5

## Etapa 1

A una solución agitada de 3-metoxifenilacetato de etilo (16,0 g; 82,38<sup>o</sup>mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a ta se le añadió AcCl (9,88 ml; 138,9<sup>o</sup>mmol) gota a gota seguido de cloruro estánnico (16,9 ml; 169<sup>o</sup>mmol; solución 1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h y se vertió en una mezcla de hielo-agua. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto 4e se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (20:1) para proporcionar 13,96 g (69,5 %) de un sólido de color blanco.

## 15 Etapa 2

A una solución de 4e (19 g; 80,42<sup>o</sup>mmol) y 200 ml de TFA enfriada a 0 °C se le añadió un exceso de Et<sub>3</sub>SiH y la reacción se dejó calentar a ta durante 3 h. El exceso de TFA se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano (3:1) para proporcionar 3,0 g (16 %) de 4f.

## Etapa 3

Una solución de 4-etil-3-metoxifenilacetato de etilo (4f; 3,0 g; 13,50<sup>o</sup>mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) se enfrió a -78 °C y una solución de (5,10 ml; 53,94<sup>o</sup>mmol; 1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) durante 30 min. Después de 1 h a -78 °C la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo-agua y la reacción se inactivó con 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (4:1 v/v), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (100:1 → 100:4) para proporcionar 5b (2,0 g; 71 %): E.M. 209,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

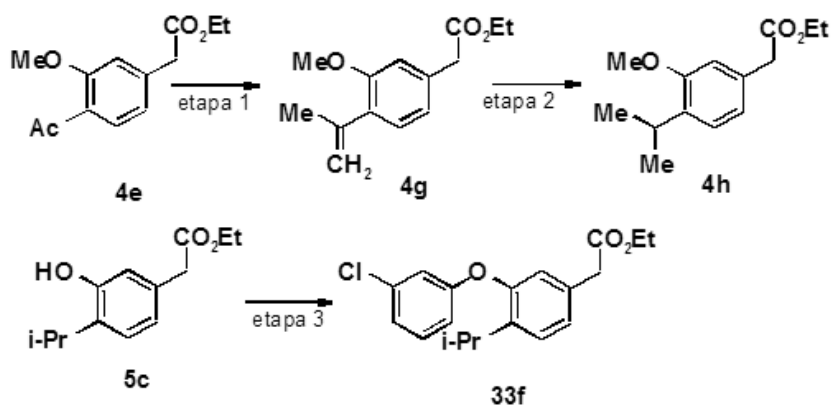
## Etapa 4

Una solución de 4-etil-3-hidroxifenilacetato de etilo (5b, 0,20 g; 0,96<sup>o</sup>mmol), 2-yodo-clorobenceno (0,18 ml; 1,44<sup>o</sup>mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,469 g; 1,44<sup>o</sup>mmol), TMHD (0,020 ml; 0,096<sup>o</sup>mmol) y NMP (15 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 15 m. Se añadió cloruro cuproso (40,48 g; 8<sup>o</sup>mmol) y la solución se desgasificó. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 11 h, después se enfrió a ta. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el sólido se lavó minuciosamente con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con HCl 2 N, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc:hexano (1:10) para proporcionar 0,31 g (39 %) de 33d.

40

## EJEMPLO 5

Éster etílico del ácido [3-(3-cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-acetato



## Etapa 1

5 A una suspensión de  $\text{PPh}_3\text{CH}_3^+ \text{Br}^-$  (36,29 g; 101,6 $^\circ$ mmol) en THF (150 ml) enfriada a  $-40^\circ\text{C}$  se le añadió *n*-BuLi gota a gota (40,6 ml); 1,6 M en hexanos) y la solución resultante se dejó calentar a  $-10^\circ\text{C}$  durante 10 m y se volvió a enfriar a  $-40^\circ\text{C}$ . A la solución resultante se le añadió en una porción 4-acetil-3-metoxifenilacetato de etilo (véase el Ejemplo 4; etapa 1) y la mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 m y se calentó a ta y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con hexano, se filtró a través de un lecho de Celite® y los sólidos se lavaron con hexano:Et<sub>2</sub>O (5:1 v/v; 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexano (1:1  $\rightarrow$  2:1) para proporcionar 9,1 g de 4g.

## 15 Etapa 2

Una suspensión de 4g (9,0 g; 38,41 $^\circ$ mmol), Pd/C al 5 % (380 mg) en 50 ml de HOAc y 50 ml de EtOH se agitó en una atmósfera de hidrógeno (50 psi (344,74 kPa)) durante 7 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y el catalizador filtrado se lavó con EtOAc. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en MTBE y se lavó cuidadosamente con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, agua y salmuera. La solución resultante se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó para proporcionar 4-iso-propil-3-metoxifenilacetato de etilo (4h; 9,0 g). En forma de un aceite de color amarillo.

## 25 Etapa 3

Una solución de 4h (3,38 g; 14,30 $^\circ$ mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se añadió una solución de  $\text{BBr}_3$  (5,41 ml; 57,22 $^\circ$ mmol) en 130 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gota a gota durante un período de 30 m. La mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h, se dejó calentar a ta durante 4 h y se volvió a enfriar a  $-78^\circ\text{C}$  y se inactivó cuidadosamente con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (80 ml). La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml, 1 vez), EtOAc (50 ml) y las capas acuosas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron para proporcionar un aceite de color marrón claro. El fenol se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexano (3:1)  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc (100:4) para proporcionar 4-iso-propil-3-hidroxifenilacetato de etilo (5c; 3,0 g; 94 %).

## 35 Etapa 4

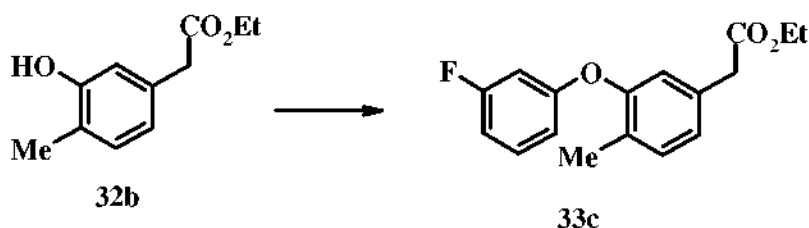
A una solución de 5c (1,0 g; 4,5 $^\circ$ mmol), ácido 3-clorobencenoborónico (0,844 g; 5,4 $^\circ$ mmol), acetato cúprico (0,899 g; 4,95 $^\circ$ mmol), tamices moleculares de 4 Å (5,0 g) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se le añadió TEA (3,14 ml; 22,53 $^\circ$ mmol) y la reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa superior que contenía los tamices moleculares se retiró y se agitó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se volvió a filtrar. Los filtrados orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 N, salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se sometió a cromatografía con gel de sílice y se eluyó con un gradiente de hexano/EtOAc (hexano al 90 %/EtOAc) para proporcionar 33f (1,0 g; 66 %).

## 45 Etapa 6

Una mezcla de 0,64 g (1,44 $^\circ$ mmol) de 59, HOAc (12 ml), HCl (24 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (12 ml) se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color marrón. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc (15:1  $\rightarrow$  8:1) para proporcionar 0,10 g (20 %) de 60.

## EJEMPLO 6

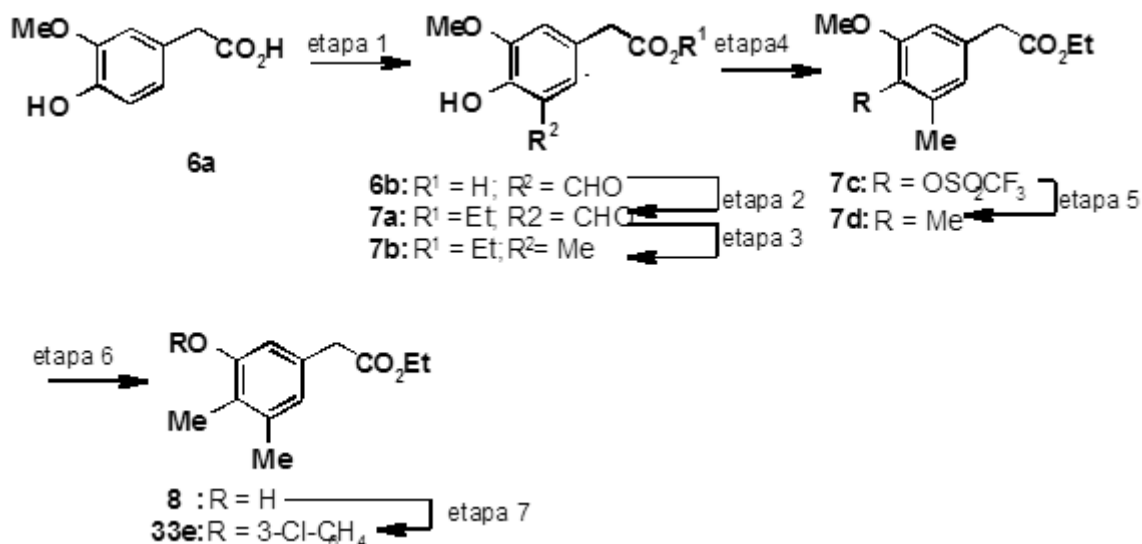
4-Metil-3-(3-fluorofenoxi)fenilacetato de etilo



- 5 A una solución agitada de 32b (0,80 g; 4,12<sup>o</sup>mmol) y 7 ml de NMP en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadieron 1-bromo-3-fluorobenceno (0,69 ml; 6,18<sup>o</sup>mmol), TMHD (0,086 ml; 0,41<sup>o</sup>mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,68 g; 8,24<sup>o</sup>mmol) y Cu(I)Cl (0,204 g; 2,06<sup>o</sup>mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una mezcla de HCl 2 N y EtOAc. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano:Et<sub>2</sub>O (9:1), lo que proporcionó 33c (0,60 g; 50 %).

## EJEMPLO 7

- 15 Éster etílico del ácido 3-(3-cloro-fenoxi)-4,5-dimetil-benzoico



## Etapa 1

- 20 Una mezcla de ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético (6a; 1,0 g; 5,49<sup>o</sup>mmol) y hexametilentetramina (0,808 g; 5,76<sup>o</sup>mmol) y TFA (7 ml) se agitaron y se calentaron a 90 °C durante 4 h. La reacción se enfrió y el exceso de TFA retiró al vacío y se añadieron 35 ml de hielo y agua al residuo. La solución resultante de color marrón oscuro se agitó a ta durante 20 m. La solución acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (40 ml) y el extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar 0,70 g de 6b (61 %; EM (M+H)<sup>+</sup> = 211,13; PM = 210).

## Etapa 2

- 30 A una solución de 6b (4,0 g; 19,03<sup>o</sup>mmol) en EtOH (80 ml) se le añadió con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Aproximadamente el 80 % del EtOH se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc/H<sub>2</sub>O (1:1) el residuo de la fase orgánico se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 %, agua (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón 7a (88 %; EM (M+H)<sup>+</sup> = 239,19; PM = 238,3).

## Etapa 3

- 35 Una mezcla de 7a (3,70 g; 15,53<sup>o</sup>mmol), Pd al 5 %/C (0,350 g), HOAc (45 ml) se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (40 psi (275,49 kPa)) durante 8 h. La TLC mostró producto y el alcohol benílico correspondiente. Se añadieron 300 mg adicionales de Pd/C en 25 ml de HOAc y la hidrogenación continuó durante otras 8 h. Se añadió una

segunda porción de 0,15 g de Pd/C en HOAc (15 ml) y la reacción continuó durante otras 12 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite®. El catalizador se lavó con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano (4:1) para proporcionar 2,64 g de 7b (75,8 %).

5

## Etapa 4

A una solución de 7b (5,87 g; 26,175°mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriada a 0 °C se le añadió piridina (3,60 ml; 44,51°mmol) seguido de la adición gota a gota de anhídrido triflico (6,605 ml; 39,26°mmol) durante aproximadamente 20 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con HCl diluido y NaHCO<sub>3</sub> saturado a la mitad, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para proporcionar 9,41 g de 7c en forma de un aceite de color marrón (100 %).

10

## Etapa 5

A una suspensión de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,650 g; 0,785°mmol) en THF (40 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (1,0 M en PhMe; 1,57 ml; 1,57°mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos y se añadió una solución de 7c en 5 ml de THF seguida de Me<sub>2</sub>Zn (23 ml; 46,0°mmol; 1,0 M en PhMe). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 m y se calentó a reflujo durante 2,5 h después se enfrió a ta durante 30 m. La reacción se vertió en HCl diluido y se extrajo con EtOAc (100 ml, 2 veces), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano (1:2 → 1:1 → 2:1 v/v) para proporcionar 5,1 g (87,6 %) de 8.

20

## Etapa 6

Una solución de 3,4-dimetil-5-metoxifenilacetato de etilo (8; 0,560 g; 2,519°mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se enfrió a -78 °C y una solución de BBr<sub>3</sub> (10,1 ml; 10,1°mmol; 1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se añadió gota a gota durante 10 min. Después de 1 h a -78 °C la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo-agua y la reacción se inactivó con 15 ml de hielo/agua. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (3:1 v/v), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar 8 (0,52 g; 99 %; EM 209,21 (M+H)<sup>+</sup>).

30

## Etapa 7

A una suspensión de 3,4-dimetil-5-hidroxifenilacetato de etilo (8, 1,0 g; 4,8°mmol), ácido 3-clorobencenoborónico (0,901 g; 5,762°mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,959 g; 5,28°mmol), tamices moleculares de 4Å en polvo (5 g) y 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de 40 h el material de partida de todavía era evidente por TLC y se añadieron 0,35 g adicionales del ácido borónico. La reacción se agitó durante 72 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y gel de sílice. Los sólidos se lavaron bien con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los filtrados combinados se lavaron secuencialmente con HCl 2 N (25 ml, 2 veces), NaHCO<sub>3</sub> (25 ml), agua y salmuera. Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc:hexano (1:15 → 1:10) para proporcionar 33e (1,0 g; 65 %; EM (M+H)<sup>+</sup> = 319,34, PM = 318).

40

## Etapa 8

A una solución de 1,0 g de 33e (3,14°mmol), 0,935 g (6,276°mmol) de 3,6-dicloropirazina en 10 ml de DMF seca enfriada en un baño de hielo-agua se le añadieron en porciones 0,313 g de NaH (7,825°mmol; al 60 % en aceite). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 m después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se vertió sobre una mezcla de hielo, agua y bisulfato de sodio. La mezcla se extrajo minuciosamente con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con LiCl al 5 %, agua y salmuera. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano:EtOAc (10:1 → 8:1) para proporcionar 1,0 g (73,9 %) de 61: EM (M+H)<sup>+</sup> = 431,29).

50

## Etapa 9

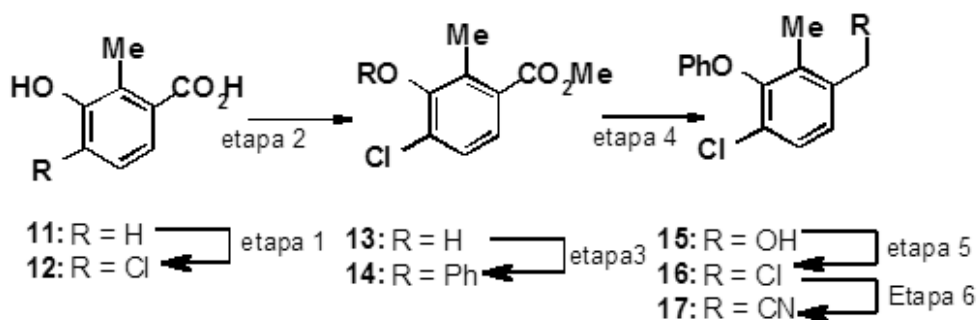
Una mezcla de 1,0 g (2,318°mmol) de 61, HOAc (12 ml), HCl (24 ml) y H<sub>2</sub>O (12 ml) se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color marrón. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (8:1) para proporcionar 0,150 g (18 %) de 62 en forma de un sólido de color marrón; EM (M+H)<sup>+</sup> = 341,27; PM = 340,8.

55

## EJEMPLO 8

60

(4-Cloro-2-metil-3-fenoxi-fenil)acetonitrilo



## Etapa 1

- 5 A una suspensión de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (11; 22,8 g; 0,15 mol) y agua (300 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se le añadió NaOH 3 M para ajustar el pH a aproximadamente 10 (aproximadamente 60 ml). Se añadió NaOCl (208 ml; solución acuosa al 5,35 %; 0,15 mol) gota a gota durante aproximadamente 30 m, manteniendo la temperatura entre 2-6 °C. Después de que se completara la adición, se añadieron 90 ml de HCl 3 M en una porción. El precipitado resultante se recogió y se secó en un filtro de vidrio sinterizado. El producto en bruto se recrystalizó en Et<sub>2</sub>O:hexano (aproximadamente 3:1) para proporcionar un sólido de color amarillo 12 (12,24 g; 44 %).

## Etapa 2

- 15 Una solución de 12 (12,24 g; 65,6°mmol), MeOH (200 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (3,85 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 6 h. La solución se enfrió, se concentró a aproximadamente el 10 % del volumen original y el residuo se volvió a disolver en EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con un gradiente de EtOAc:hexano (1:9 → 4:6). Las fracciones combinadas se evaporaron para proporcionar 13 (8,32 g; 63,2 %).

## Etapa 3

- 25 A una solución de 4-cloro-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (13; 1,0 g; 4,98°mmol), ácido bencenoborónico (1,52 g; 12,5°mmol), acetato cúprico (1,00 g; 5,48°mmol), tamices moleculares de 4 Å (1 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se le añadió TEA (3,47 ml; 24,9°mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Aún se detectaba material de partida por TLC y se añadieron 0,62 g adicionales de ácido bencenoborónico y la mezcla se agitó durante otras 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa superior que contenía los tamices moleculares se lavó con CHCl<sub>3</sub>. Los filtrados orgánicos combinados se evaporaron. El producto en bruto se sometió a cromatografía con gel de sílice y se eluyó con gradiente de hexano/EtOAc (100:0 → 85:15) para proporcionar 14 (0,82 g; 60 %).

## Etapa 4

- 35 A una solución de 4-cloro-2-metil-3-fenoxibenzoato de metilo (14; 0,780 g; 2,81°mmol) disuelto en PhMe (20 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se le añadió gota a gota DIBAL-H (7,41 ml; 7,41°mmol; 1,0 M en PhMe). La reacción fue se inactivó mediante la adición secuencial de MeOH, H<sub>2</sub>O y HCl concentrado. La fase orgánica se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 15 en forma de un aceite de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa 5

- 45 A una solución de 15 (0,736 g; 2,96°mmol) disuelto en piridina (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,252 µl; 5,92°mmol) durante 5 min. Después de 30 min una pequeña cantidad de material de partida era evidente y se añadieron 25 µl de cloruro de metanosulfonilo adicionales. La reacción se repartió entre Et<sub>2</sub>O y HCl al 5 %. La fase orgánica se lavó dos veces con HCl al 5 %, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 %:hexano para proporcionar el cloruro bencílico 16 (0,220 g) en forma de un aceite incoloro.

## Etapa 6

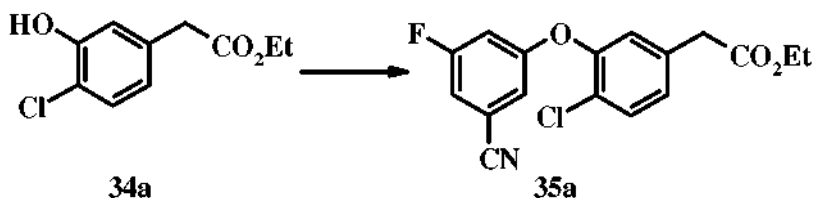
50 El cloruro de bencilo 16 (0,220 g; 0,82°mmol) se disolvió en EtOH (1 ml) y KCN (0,107 g; 1,64°mmol) y 1 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo y se añadió CH<sub>3</sub>CN (0,3 ml) para producir una solución homogénea, que se dejó calentar a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La

fase orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para proporcionar 17 (0,210 g) suficientemente puro para su posterior procesamiento.

## EJEMPLO 9

5

4-Cloro-3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)fenilacetato de etilo



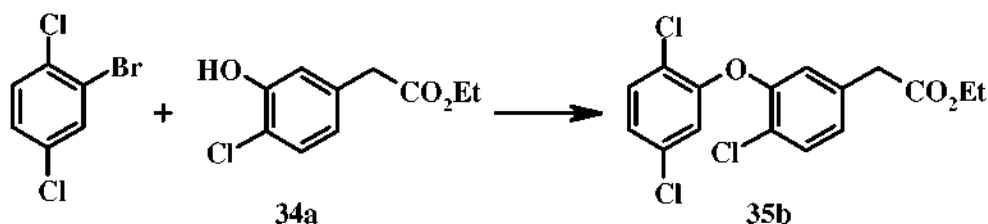
10 A una solución de 4-cloro-3-hidroxifenilacetato de etilo (34a; 1,4 g; 6,5 $^{\circ}$ mmol) y NMP (13 ml) se le añadió carbonato potásico (2,7 g; 19,6 $^{\circ}$ mmol) y 1,2 g de 3,5-difluorobenzonitrilo (1,2 g; 8,5 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120  $^{\circ}\text{C}$  y se controló mediante TLC. Después de 3,5 h se añadieron 0,9 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  adicionales y, a las 5,5 h, se añadieron 0,9 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 0,3 g de 3,5-difluorobenzonitrilo adicionales. Después de 8 h de calentamiento, la reacción se enfrió a ta y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y la torta sólida se lavó bien con EtOAc. El filtrado se lavó con 2 porciones de HCl 2 N, NaOH 1 N, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para proporcionar 1,3 g del éter 35a.

15

## EJEMPLO 10

20

4-Cloro-3-(2,5-diclorofenoxi)fenilacetato de etilo



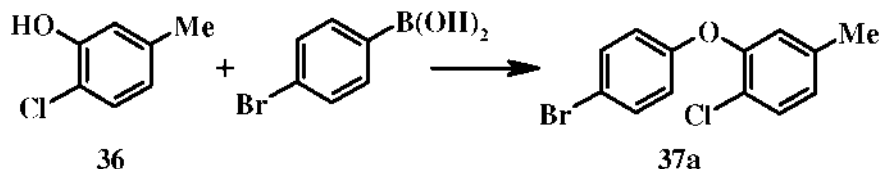
25 Una solución de 4-cloro-3-hidroxifenilacetato de etilo (34a; 2,0 g; 9,3 $^{\circ}$ mmol), 2,5-dicloro-bromobenceno,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,0 g; 18,6 $^{\circ}$ mmol), TMHD (0,38 ml; 1,9 $^{\circ}$ mmol) y NMP (15 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 15 m. Se añadió cloruro cuproso (0,5 g; 4,7 $^{\circ}$ mmol) y la solución se desgasificó de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a 120  $^{\circ}\text{C}$  durante 18 h, después se enfrió a ta. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el sólido se lavó minuciosamente con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con HCl 2 N, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc:hexano (1:10) para proporcionar 35b (0,554 g; 16 %).

30

## EJEMPLO 11

35

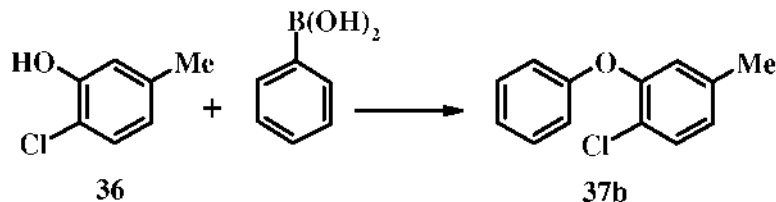
4-Cloro-3-(4-bromofenoxi)tolueno



40 A una solución de 2-cloro-4-metilfenol (36; 3,0 g; 21 $^{\circ}$ mmol), ácido 4-bromobencenoborónico (5,0 g; 24 $^{\circ}$ mmol), acetato cúprico (4,2 g; 23,1 $^{\circ}$ mmol), tamices moleculares de 4 Å y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (210 ml) se le añadió TEA (9,8 ml; 70 $^{\circ}$ mmol) y la reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa superior que contenía los tamices moleculares se retiró y se agitó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se volvió a filtrar. Los filtrados orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 N, salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se sometió a cromatografía con gel de sílice y se eluyó con un gradiente de hexano/EtOAc (100:0  $\rightarrow$  90:10) para proporcionar 37a.

## EJEMPLO 12

## 4-Cloro-3-fenoxitolueno



5

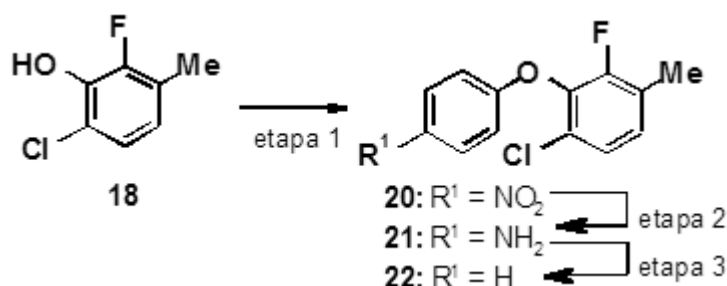
10

15

A una solución de ácido bencenoborónico (1,9 g; 15,8°mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) se le añadieron 2-cloro-5-metilfenol (36; 2,5 g; 17,5°mmol), acetato cúprico (3,5 g; 19,3°mmol), TEA (12,3 ml; 87,7°mmol) y 12,5 g de tamices moleculares de 4Å. La reacción se agitó durante 24 h y se añadió una parte alícuota adicional de ácido bencenoborónico (2,4 g; 19,3°mmol) y la agitación continuó durante 48 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y los sólidos filtrados se lavaron minuciosamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 N, H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con hexano:EtOAc (9:1) para proporcionar 37b (1,6 g; 47,1 %) en forma de un aceite transparente.

## EJEMPLO 13

## 4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxitolueno



20

## Etapa 1

25

Una solución de 4-cloro-2-fluoro-3-hidroxitolueno (18; 0,161 g; 1,0°mmol), *p*-fluoronitro-benceno (0,141 g; 1,0°mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,276 g; 2°mmol) y DMF (4 ml) se calentó a refluxo durante 4 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se enfrió a ta y se vertió en agua y se agitó durante varios minutos. La solución acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 20.

## Etapa 2

30

Una solución de 20 (1,58 g; 5,3°mmol), dihidrato de cloruro estannoso (6,0 g; 26,6°mmol) y EtOH (5 ml) se calentó a 70 °C en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a una pequeña cantidad de hielo y se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 %. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml) que dio como resultado una emulsión. Se añadieron aproximadamente 7 ml de etilendiamina para quelear estaño lo que dio como resultado una solución acuosa de color azul. El EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (NaHCO<sub>3</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar 1,35 g de 21 que se llevó a la siguiente etapa.

35

## Etapa 3

40

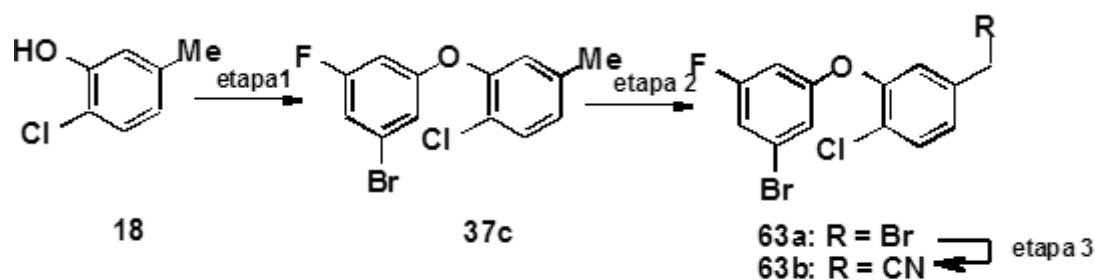
Una solución de 21 (0,830 g; 3,3°mmol) se disolvió en HOAc (2,25 ml) y se añadió a una solución de agua con hielo (7,5 ml) y HCl (1,2 ml). Una solución de NaNO<sub>2</sub> (0,254 g; 5,6°mmol) y H<sub>2</sub>O (1,5 ml) se añadió durante un período de 10-15 m. La solución resultante se agitó durante varios minutos, después se añadió gota a gota durante 15 m a una suspensión de FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (0,917 g; 3,3°mmol) y DMF (10,5 ml). La reacción se agitó durante 0,5 h y se añadió una mezcla de hexanos:EtOAc (1:1; 30 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El aceite oscuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de EtOAc:hexano (0:100 → 20:80) que proporcionó 22 en forma de un aceite transparente (0,450 g; 58 %).

45

## EJEMPLO 14

## [3-(3-Bromo-5-fluoro-fenoxi)-4-clorofenil]acetonitrilo (63b)





## Etapa 1

Se añadió carbonato de cesio (11,4 g; 8,79°mmol) a una solución de 2-cloro-5-metilfenol (18; 2,5 g; 17,53°mmol) y NMP (16 ml). La suspensión resultante se desgasificó y el matraz alternativamente se purgó y se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadieron 1,3-dibromo-fluorobenceno (3,54 g; 28,13°mmol), TMHD (0,92 ml; 0,81 g; 4,41°mmol) y Cu(I)Cl (0,87 g; 8,79°mmol) secuencialmente y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite® y la torta del filtro se lavó minuciosamente con EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con HCl diluido, NaOH diluido, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con hexano: Et<sub>2</sub>O que proporcionó 1,8 g (32 %) de 37c en forma de un aceite incoloro.

## Etapa 2

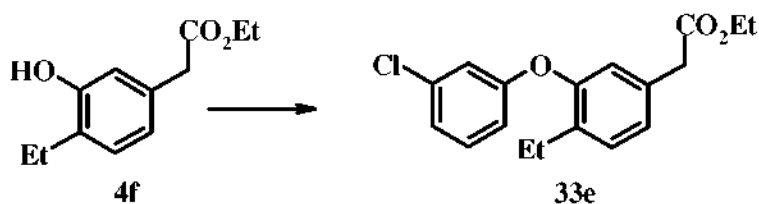
Una mezcla de 37c (1,8 g; 5,704°mmol), NBS (1,066 g; 5,989°mmol), peróxido de benzoilo (0,069 g; 0,28°mmol) y CCl<sub>4</sub> (20 ml) se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml, 2 veces), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para proporcionar 63a (2,25 g) en forma de un aceite incoloro.

## Etapa 3

Una solución de 63a (2,25 g; 5,704°mmol), NaCN (0,839 g; 17,12°mmol) y 20 ml de EtOH acuoso al 90 % se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). La fase de EtOAc se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera saturada. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con un gradiente de hexano/EtOAc (10:1 → 6:1) para proporcionar 1,10 g (56,6 %) de 63b en forma de un aceite incoloro.

## EJEMPLO 15

Éster etílico del ácido [3-(3-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acético

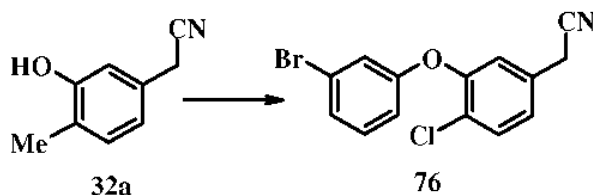


A una solución de 4-etil-3-hidroxifenilacetato de etilo (4f; 1,0 g; 4,81°mmol), ácido 3-clorobenzenoborónico ácido (1,56 g; 10,1°mmol), acetato cúprico (0,96 g; 5,29°mmol), tamices moleculares de 4 Å (5 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48 ml) se le añadió TEA (3,34 ml; 24,05°mmol) y la reacción se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa superior que contenía los tamices moleculares se retiró y se agitó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se volvió a filtrar. Los filtrados orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 N, salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se sometió a cromatografía con gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (hexano al 90 %/EtOAc) para proporcionar 33e (0,38 g; 25 %).

## EJEMPLO 16

[3-(3-Bromo-fenoxi)-4-cloro-fenil]acetonitrilo

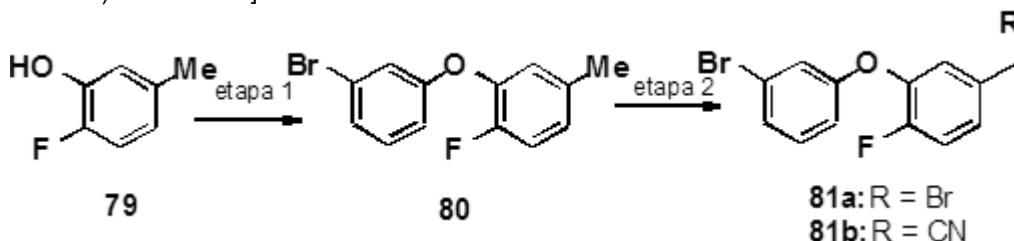
45



A un matraz cargado con 3-hidroxi-4-metilfenilacetone nitrilo (32a; 0,92 g; 6,2°mmol); Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,3 g; 6,9°mmol), ácido 3-bromobenzenoborónico (1,1 g; 5,5°mmol) y tamices moleculares de 4Å en polvo, se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 ml) seguido de piridina (2,5 ml; 31°mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 días. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®/gel de sílice y el sólido se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los filtrados combinados se lavaron secuencialmente con HCl 2 N (25 ml, 2 veces), NaHCO<sub>3</sub> (25 ml), agua y salmuera. Los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto 76 era lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa.

## EJEMPLO 17

[3-(3-Bromo-fenoxi)-4-fluoro-fenil]acetone nitrilo



## Etapa 1

A una solución de 2-fluoro-4-metilfenol (79; 3,0 g; 24°mmol), ácido 3-bromobenzenoborónico (5,3 g; 24°mmol), acetato cúprico (4,8 g; 23,1°mmol), tamices moleculares de 4 Å (15 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (240 ml) se le añadió TEA (17 ml; 120°mmol) y la reacción se agitó durante 4 días. Los tamices moleculares se filtraron y lavaron bien con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los filtrados orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 N, salmuera, NaOH 2 N, agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se sometió a cromatografía con gel de sílice y se eluyó con hexano:EtOAc (hexano al 90 %:EtOAc) para proporcionar 80 (5,7 g; pureza estimada del 72 %).

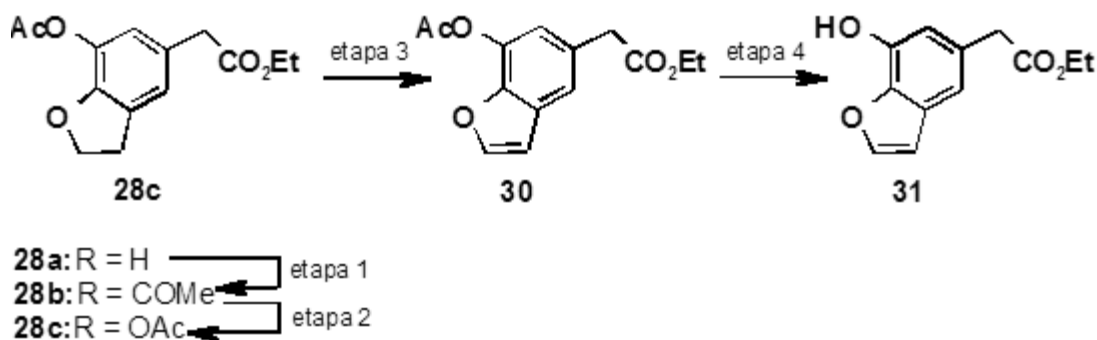
## Etapa 2

Una solución de 80 (4,1 g; 14,6°mmol), NBS (2,6 g; 14,6°mmol), AIBN (0,25 g; 1,50°mmol) y 146 ml de CCl<sub>4</sub> se calentó a reflujo durante 5,0 h, se enfrió a ta y la succinimida precipitada se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se evaporó y el producto en bruto 81a era lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa.

El compuesto de bromometilo 81a en bruto de la etapa anterior se disolvió en 73 ml de EtOH ac. al 90 % y se añadieron 2,5 g de NaCN (49,01°mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. El material sólido se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 30 %:hexano para proporcionar el nitrilo 81b (2,4 g; 54 %).

## EJEMPLO 18

(solo para referencia) Éster etílico del ácido (7-Hidroxi-benzofuran-5-il)-acético



## Etapa 1

5 A una solución de 28a (5,0 g; 24,2<sup>o</sup>mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (75 ml) se le añadieron secuencialmente cloruro de acetilo (2,42 ml; 33,9<sup>o</sup>mmol) y SnCl<sub>4</sub> (5,39 ml; 46,1 mmol; solución 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos y se vertió en una mezcla de hielo y HCl 2 N (200 ml) La fase orgánica se separó y se diluyó con aproximadamente 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó tres veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar 28b (6,0 g), que contenía aproximadamente un 10 % de 28a. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

## 10 Etapa 2

15 A una solución enfriada con hielo de 28b (6,01 g; 24,2 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió secuencialmente una solución de MCPBA (11,9 g; 48,4<sup>o</sup>mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) seguida de TFA (2,14 ml; 27,8<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa al 5 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (150 ml) lentamente con agitación. La mezcla se agitó durante 5 minutos después de que la adición se completara y el ácido *m*-clorobenzoico precipitado se filtró. El sólido tenía CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los filtrados combinados se lavaron con NaOH al 10 % (250 ml, 2 veces), HCl 2 N (200 ml), agua y salmuera. La solución resultante se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para proporcionar 28c (4,1 g).

## 20 Etapa 3

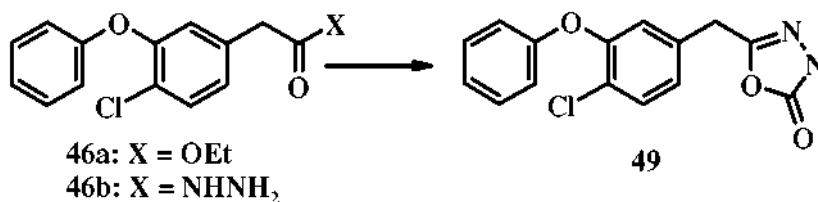
25 A una solución de derivado de dihidrofurano 28c (14,6 g; 0,0553 mol) y CCl<sub>4</sub> (500 ml) se le añadió NBS (10,3 g; 0,0580 mol) y AIBN (1,4 g). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió, la succinimida sólida se filtró y la fase orgánica se lavó con NaHSO<sub>4</sub> 0,5 M (150 ml) y salmuera. El producto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar 15,2 g de un jarabe de color amarillo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con un gradiente de EtOAc:hexano (3:97 → 10:90) para proporcionar 10,3 g (78,1 %) de 30.

## 30 Etapa 4

35 Una solución de 30 (10,3 g; 39,3<sup>o</sup>mmol), EtOH (250 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el EtOH se retiró al vacío. Se añadió hielo a la solución acuosa residuo y la reacción se acidificó cuidadosamente hasta aproximadamente pH 2 con HCl 2 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml, 2 veces) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (NaSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón (8,8 g). El producto en bruto se desarrolló a través de una columna de gel de sílice con EtOAc al 15 %:Hexano para proporcionar 31 (5,44 g; 62,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

## 40 EJEMPLO 19

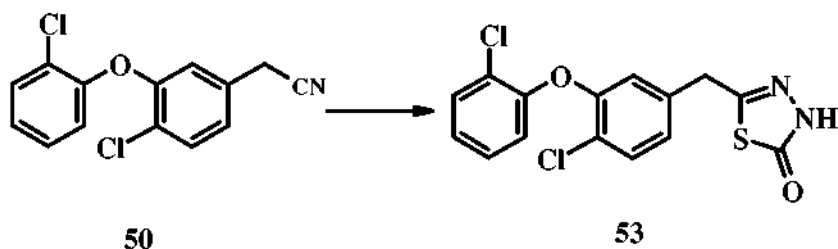
5-(4-Cloro-3-fenoxi-bencil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona (49)



45 A una solución del éster 46a (517 mg, 2,03<sup>o</sup>mmol) disuelto en EtOH (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (1,3 ml de una solución al 85 %) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Los materiales volátiles se retiraron y el material residual se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y los materiales volátiles se evaporaron para proporcionar la acil hidrazina 46b deseada (460 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. Un matraz secado en horno de 100 ml se cargó con el compuesto 46b (152 mg, 0,55<sup>o</sup>mmol) y se purgó con nitrógeno. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) y piridina (45 μl, 0,55<sup>o</sup>mmol) y la solución se agitó durante 1 min. Una solución de fosgeno en cloruro de metileno (570 μl, 1,93 M, 1,098<sup>o</sup>mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa y la reacción se agitó durante 10 m. Se añadieron agua (15 ml) y CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub> (10 ml) a la mezcla de reacción, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La solución se secó con NaSO<sub>4</sub> anhidro, la solución se filtró y los materiales volátiles se evaporaron para proporcionar 27 (168 mg, 100 %; EM (EN): (M<sup>+</sup>) = 302).

## EJEMPLO 20

5-[4-Cloro-3-(2-cloro-fenoxi)-bencil]-3H-[1,3,4]tiadiazol-2-ona (31)



50

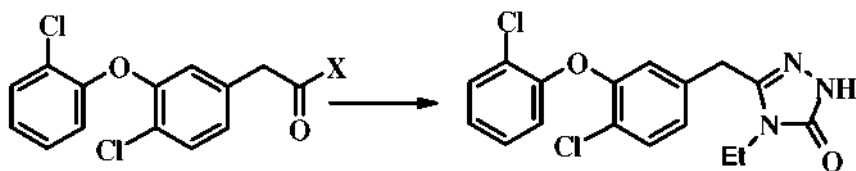
53

5 Se burbujeó HCl a través de la solución enfriada con hielo del nitrilo 50 (210 mg, 0,76<sup>o</sup>mmol), tolueno (5 ml) y etanol (49  $\mu$ l, 0,87<sup>o</sup>mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se almacenó en un frasco cerrado herméticamente a 3  $^{\circ}$ C durante la noche. Se añadió éter etílico a la mezcla de reacción y el éster de imidato 51 (209 mg) se recogió en forma de un sólido de color blanco por filtración. Se añadió este material en 3 porciones a una suspensión de éster O-metílico del ácido hidrazincarbotoico (55 mg, 0,52<sup>o</sup>mmol) (Mattes, R. y col., *Chem. Ver.* 1980 113: 1981-1988) en dioxano anhidro (3 ml). La mezcla de reacción heterogénea se agitó a ta durante 4 h y después se calentó a reflujo durante la noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación. Se añadió agua enfriada (20 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación del material restante mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo del 25 % al 50 %:hexanos) proporcionó el metoxitiadiazol 52 deseado. Una solución de 52, THF (3 ml) y HCl concentrado (1 ml) se agitó durante la noche. La solución se agitó durante la noche, se añadió éter (20 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó y el material restante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (10 %  $\rightarrow$  25 % EtOAc:hexanos) para proporcionar 76 mg de 53 (38 % a partir del éster de imidato; EM (EN): (M<sup>+</sup>) = 353).

20

## EJEMPLO 21

5-[4-Cloro-3-(2-cloro-fenoxi)-bencil]-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4] triazol-3-ona (48)

**46c:** X = OEt**46d:** X = NIINH<sub>2</sub>**47:** X = NIINH(C(=O)N)IEt

48

25

A una solución del éster 46c (219 mg, 0,67<sup>o</sup>mmol) y EtOH (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (1,2 ml; solución acuosa al 85 %) y la solución se calentó a reflujo durante 4 h. Los materiales volátiles se retiraron y el material restante se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La solución se filtró y los materiales volátiles se evaporaron para proporcionar la acil hidrazina 46d (200 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de 46d (96 mg, 0,31<sup>o</sup>mmol) y THF anhidro (4 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió isocianato de etilo (40  $\mu$ l, 0,50<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Los materiales volátiles se evaporaron y la diacilhidrazona resultante 47 se disolvió en metanol (4 ml). Se añadió hidróxido potásico (173 mg, 3,1<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y agua (10 ml) y la capa acuosa se acidificó con HCl al 10 %. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La solución se filtró, los materiales volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc para proporcionar 48 (54 mg, 48 % a partir de la acilhidrazina 47; EM: 364 (M+H)<sup>+</sup>).

40

## EJEMPLO 22

Ensayo de la transcriptasa inversa del VIH: determinación de la Cl<sub>50</sub> del inhibidor

45 El ensayo de la VIH-1RT se realizó en placas de 96 pocillos Millipore MultiScreen MADVNOB50 usando enzima recombinante purificada y un molde-cebador poli(rA)/oligo(dT)<sub>16</sub> en un volumen total de 50  $\mu$ l. Los constituyentes del ensayo fueron Tris 50<sup>o</sup>mM/HCl, NaCl 50<sup>o</sup>mM, EDTA 1<sup>o</sup>mM, MgCl<sub>2</sub> 6<sup>o</sup>mM, dTTP 5<sup>o</sup> $\mu$ M, [<sup>3</sup>H] dTTP 0,15  $\mu$ Ci, poli(rA)

5  $5 \mu\text{g/ml}$  hibridado previamente con oligo  $(\text{dT})_{16}$   $2,5 \mu\text{g/ml}$  y un intervalo de concentraciones de inhibidor en una concentración final de DMSO al 10 %. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de VIH-1RT 4 nM y, después de la incubación a  $37^\circ\text{C}$  durante 30 min, se detuvieron mediante la adición de  $50 \mu\text{l}$  de TCA al 20 % enfriado en hielo y se dejaron precipitar a  $4^\circ\text{C}$  durante 30 min. Los precipitados se recogieron aplicando vacío a la placa y lavando secuencialmente con  $200 \mu\text{l}$ , 3 veces, de TCA al 10 % y  $200 \mu\text{l}$ , 2 veces, de etanol al 70 %. Por último, las placas se secaron y la radiactividad se recontó en un Packard Topcounter después de la adición de  $25 \mu\text{l}$  de líquido de centelleo por pocillo. Las  $\text{Cl}_{50}$  se calcularon representando el % de inhibición frente al  $\log_{10}$  de las concentraciones de inhibidor.

TABLA 2

Compuesto n.º	$\text{Cl}_{50}$ para la inhibición de la RT ( $\mu\text{M}$ )
4	0,19515
8	0,2865
9	0,4437
7	0,4473

10

EJEMPLO 23

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

15

Composición para la administración oral

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

Los ingredientes se mezclan y se distribuyen en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula contiene aproximadamente una dosis diaria total.

20

Composición para la administración oral

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

Los ingredientes se combinan y se granulan usando un disolvente tal como el metanol. Después, la formulación se seca y se conforma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg del compuesto activo) con una máquina de formación de comprimidos apropiada.

25

Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizantes	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

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

30

Formulación parenteral (IV)

Ingrediente	% p./p.
Principio activo	0,25 g

## ES 2 574 580 T3

Cloruro sódico                      c.s. para hacerla isotónica  
 Agua para inyección hasta                      100 ml

5 El principio activo se disuelve en una porción del agua para inyección. Después, se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer que la solución sea isotónica. Se completa el peso de la solución con el agua para inyección restante, la solución se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio	
Ingrediente	% p./p.
Principio activo	1,0 %
Polietilenglicol 1000	74,5 %
Polietilenglicol 4000	24,5 %

10 Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor y se vierten en moldes que contienen un peso total de 2,5 g.

Formulación tópica	
Ingredientes	Gramos
Principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina	10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

15 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y se calientan a aproximadamente 60 °C con agitación. Después, se añade con agitación vigorosa una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60 °C para emulsionar los ingredientes y después se añade agua en cantidad suficiente para aproximadamente 100 g.

### Formulaciones de pulverización nasal

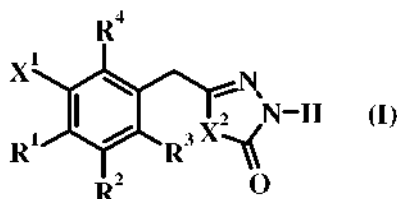
20 Se preparan varias suspensiones acuosas que contienen aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de compuesto activo como formulaciones de pulverización nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de pulverización nasal pueden administrarse mediante una bomba dosificada de pulverización nasal que normalmente libera aproximadamente 50-  
 25 100 microlitros de formulación por accionamiento. Un esquema de dosificación típico es de 2-4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

30 Las características desveladas en la descripción anterior, o las siguientes reivindicaciones, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para realizar la función desvelada, o un método o proceso para conseguir el resultado desvelado, según sea apropiado, pueden, por separado, o en cualquier combinación de dichas características, utilizarse para realizar la invención en diversas formas de la misma dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

35 La invención anterior se ha descrito en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en la que;



5  $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $R^5O$ ,  $R^5S(O)_n$ ,  $R^5CH_2$ ,  $R^5CH_2O$ ,  $R^5CH_2S(O)_n$ ,  $R^5OCH_2$ ,  $R^5S(O)_nCH_2$  y  $NR^5R^6$ ;  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, y  $NR^7$ ;  
 $R^1$  y  $R^2$

10 (i) se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

15  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano;

20  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y pirrolilo; en el que dicho fenilo y dicho naftilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcocicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, nitro y ciano;

25  $R^6$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o acilo;  
 $R^7$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo;  
 $n$  es un número entero de 0 a 2; y sales de adición de ácido del mismo; en el que acilo cuando se menciona solo o en un aminoacilo es un radical de fórmula  $C(=O)R$  en la que R es hidrógeno, alquilo ramificado o sin ramificar que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

35  $X^1$  es  $OR^5$  o  $SR^5$ ;  
 $R^3$  es hidrógeno o flúor;  
 $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo; y  
 $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que  $R^5$  es fenilo monosustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que  $R^5$  es fenilo 2,5-disustituido.

45 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que  $R^5$  es fenilo 3,5-disustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que  $R^5$  es fenilo 2,4-disustituido.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que  $R^5$  es fenilo 2,6-disustituido.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

55  $X^1$  es  $-OR^5$  o  $-SR^5$ ;  
 $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfínilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano; y  
 $R^3$  es hidrógeno o flúor.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que:

$X^1$  es  $OR^5$ ;

$R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;

$R^2$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, metilo y etilo;

$R^3$  es hidrógeno o fluoro;

5  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido; y

$n$  es un número entero de 0 a 2.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que  $R^5$  es fenilo monosustituido.

10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que  $R^5$  es un fenilo monosustituido y el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .

15 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que  $R^5$  es fenilo 2,5-disustituido.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en el que  $R^5$  es un fenilo 2,5-disustituido y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .

20 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que  $R^5$  es fenilo 3,5-disustituido.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 en el que  $R^5$  es un fenilo 3,5-disustituido y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .

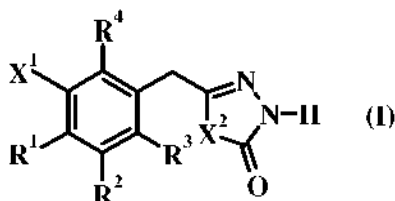
25 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que  $R^5$  es fenilo 2,4-disustituido.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que  $R^5$  es un fenilo 2,4-disustituido y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que  $R^5$  es fenilo 2,6-disustituido.

35 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en el que  $R^5$  es un fenilo 2,6-disustituido y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .

21. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar una infección por VIH, o prevenir una infección por VIH, o tratar el SIDA o el ARC.



40 22. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 en el que:

$X^1$  es  $OR^5$ ;

45  $R^1$  es metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;

$R^2$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, metilo y etilo;

$R^3$  es hidrógeno o fluoro; y

$R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido.

50 23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en mezcla con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana.

55 24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para su uso como medicamento.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para su uso como medicamento en el tratamiento del SIDA o el ARC.