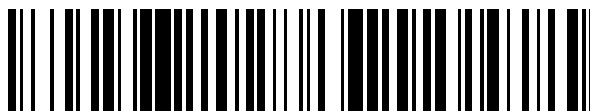


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 636**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2011 E 15157348 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2924034**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa**

30 Prioridad:

**30.03.2010 US 318824 P**

**07.04.2010 US 321573 P**

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

**21.04.2017**

73 Titular/es:

**MERCK CANADA INC. (100.0%)**

**16711 Trans-Canada Highway**

**Kirland QC H9H 3L1, CA**

72 Inventor/es:

**BURCH, JASON y**

**COTE, BERNARD**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 609 636 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

Composición farmacéutica que comprende un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa

5 Se desvelan ciertos compuestos de 3-(hidrocarbiloxi aromático y alifático opcionalmente sustituido)-1-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-piridin-2(1H)-ona y su uso para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, para la profilaxis de una infección por el VIH y la replicación del VIH, para el tratamiento de una infección por el VIH y la replicación del VIH, para la profilaxis del SIDA, para el tratamiento de SIDA y para el retraso en la aparición y/o en la progresión del SIDA.

10

**Antecedentes**

15 El retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente las cepas conocidas como VIH de tipo 1 (VIH 1) y de tipo 2 (VIH 2), han sido relacionadas etiológicamente con la enfermedad inmunosupresora conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los individuos seropositivos para el VIH son inicialmente asintomáticos, pero normalmente desarrollan el complejo relacionado con el SIDA (CRS), y después el SIDA. Los individuos afectados muestran una inmunosupresión grave que los hace muy susceptibles a infecciones oportunistas debilitadoras y finalmente mortales. La replicación del VIH por parte de una célula hospedadora requiere la integración del genoma vírico en el ADN de la célula hospedadora. Dado que el VIH es un retrovirus, el ciclo de replicación del VIH requiere la transcripción del genoma del ARN vírico en ADN a través de una enzima conocida como transcriptasa inversa (RT).

20

25 La transcriptasa inversa tiene tres funciones enzimáticas conocidas: la enzima actúa como una polimerasa de ADN dependiente de ARN, como una ribonucleasa y como una polimerasa de ADN dependiente de ADN. En su papel como polimerasa de ADN dependiente de ARN, la RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN vírico. Como ribonucleasa, la RT destruye el ARN vírico original y libera el ADN recién producido a partir del ARN original. Y como polimerasa de ADN dependiente de ADN, la RT crea una segunda hebra de ADN complementaria mediante el uso de la primera hebra de ADN como molde. Las dos hebras forman el ADN bicatenario, que es integrado en el genoma de la célula hospedadora por la enzima integrasa.

30

35 Se sabe que los compuestos que inhiban las funciones enzimáticas de la RT del VIH inhibirán la replicación del VIH en las células infectadas. Estos compuestos son útiles en la profilaxis o en el tratamiento de la infección por el VIH en seres humanos. Entre los compuestos aprobados para su uso en el tratamiento de la infección por el VIH, y del SIDA, están los inhibidores de la RT 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxicidina (ddC), d4T, 3TC, nevirapina, delavirdina, efavirenz, abacavir, emtricitabina y tenofovir.

35

40 Aunque cada uno de los fármacos anteriores es eficaz en el tratamiento de la infección por el VIH y del SIDA, sigue habiendo una necesidad de desarrollar fármacos antivíricos adicionales contra el VIH que incluyan inhibidores adicionales de la RT. Un problema particular es el desarrollo de cepas mutantes del VIH que son resistentes a los inhibidores conocidos. El uso de inhibidores de la RT para el tratamiento del SIDA da lugar a menudo a virus que son menos sensibles a los inhibidores. Esta resistencia es normalmente el resultado de mutaciones que se producen en el segmento del gen pol de la transcriptasa inversa. El uso continuado de compuestos antivíricos para la prevención de la infección por el VIH dará inevitablemente como resultado la aparición de nuevas cepas resistentes del VIH. Consecuentemente, existe una necesidad particular de nuevos inhibidores de la RT que sean eficaces frente a cepas mutantes del VIH.

45

Las siguientes referencias son de interés como antecedentes:

50 Clemo et al., J. Chem. Soc. 1954, páginas 2693 - 2702, desvelan ciertos derivados del sistema de la 4-oxo-3-(2-piridil) piridocolina, y en particular desvelan la 6-metil-6'-fenoxi-2,2'-metilendipiridina.

Sweeney et al., Bioorganic & Medicinal Chem. Letters 2008, vol. 18, páginas 4348 - 4351, desvelan una serie de triazolinonas que resultaron ser inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

55 El documento WO 2001/034578 desvela ciertos azoles sustituidos (incluyendo, por ejemplo, ciertos imidazoles y bencimidazoles) con actividad anti-*Helicobacter pylori*. En particular, el documento WO '578 desvela el 1-[(3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metil]-1H-bencimidazol (véase el Compuesto 91 de la página 40).

60 El documento WO 2004/085406 y el correspondiente documento US 7189718 desvelan ciertas bencil piridazinonas como inhibidores de la transcriptasa inversa.

El documento WO 2005/102989 y el correspondiente documento US 7166738 desvelan ciertas N-fenil 2-fenilacetamidas como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

65 El documento WO 2006/067587 desvela ciertos derivados de biaril éter como moduladores de la transcriptasa inversa enzima.

El documento WO 2007/045572 y el documento WO 2007/045573 desvelan ciertas 2-(2-fenoxifenil) N-fenil acetamidas como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

5 El documento WO 2008/076225 desvela ciertos indazoles, benzotriazoles y compuestos bicíclicos relacionados como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

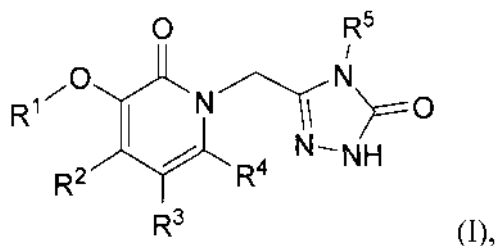
10 El documento WO 2009/067166 desvela ciertas ariloxi-, cicloalquiloxi- y heterociclioxi-piridinas y compuestos relacionados. Los compuestos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de una infección por el VIH. Entre los compuestos desvelados hay ciertas 3-(fenoxi 3,5-disustituido)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmetil)-4-(sustituido)piridin-2(1H)-onas.

15 El documento US 2004/0192704 desvela ciertas triazolonas 3-(fenoxi)bencil sustituidas de 5 miembros, oxadiazolonas y tiadiazolonas. Los compuestos se desvelan como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por el VIH.

El documento US 2007/0021442 y el documento WO 2007/015812 desvelan ciertos compuestos aromáticos sustituidos. Los compuestos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de una infección por el VIH.

## 20 Sumario de la divulgación

25 La presente divulgación se refiere a ciertos compuestos de 3-(fenoxi opcionalmente sustituido)-1-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-piridin-2(1H)-ona y a su uso en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, en la profilaxis de una infección por el VIH, en el tratamiento de una infección por el VIH y en la profilaxis, el tratamiento y el retraso en la aparición o en la progresión del SIDA y/o del CRS. Más particularmente, la presente divulgación incluye los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



30 en la que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, CycA o AryA;

35 CycA es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> u O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

AryA es arilo que está opcionalmente sustituido con un total de entre 1 y 6 sustituyentes, en el que:

(i) entre cero y 6 sustituyentes son cada uno independientemente:

- 40 (1) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (2) haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 45 (4) alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 (5) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 50 (6) alquino C<sub>2-6</sub>,  
 (7) alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 55 (8) O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (9) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (10) OH,

- 5 (11) halógeno,  
 (12) CN,  
 (13) NO<sub>2</sub>,  
 (14) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (15) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (16) C(O)R<sup>a</sup>,  
 (17) C(O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (18) C(O)OR<sup>a</sup>,  
 10 (19) OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (20) SR<sup>A</sup>,  
 (21) S(O)R<sup>a</sup>,  
 (22) S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  
 (23) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (24) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 15 (25) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (26) N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>,  
 (27) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (28) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o  
 20 (29) N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, y

(ii) entre cero y 2 sustituyentes son cada uno independientemente:

- 25 (1) CycQ,  
 (2) AryQ,  
 (3) HetQ,  
 (4) HetR,  
 (5) J-CycQ,  
 (6) J-AryQ,  
 30 (7) J-HetQ,  
 (8) J-HetR,  
 (9) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ o J-HetR,  
 (10) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ o J-HetR o  
 (11) alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ o J-HetR;

- 35 cada CycQ es independientemente cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, en el que el cicloalquilo o el  
 cicloalqueno está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es  
 independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> u O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 cada AryQ es independientemente fenilo o naftilo, en los que el fenilo o el naftilo está opcionalmente sustituido  
 40 con entre 1 y 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>,  
 SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>;  
 cada HetQ es independientemente un heteroarilo que está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4  
 45 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o  
 N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>;  
 cada HetR es independientemente un anillo heterocíclico no aromático de entre 4 y 7 miembros, saturado o  
 insaturado, (por ejemplo, un anillo heterocíclico monosaturado) que contiene al menos un átomo de carbono y  
 50 entre 1 y 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O y S, en los que cada S está opcionalmente  
 oxidado a S(O) o a S(O)<sub>2</sub>, y en los que el anillo heterocíclico saturado o insaturado está opcionalmente sustituido  
 con entre 1 y 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, OH oxo,  
 O-alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;  
 cada J es independientemente:

- 55 (i) O,  
 (ii) S,  
 (iii) S(O),  
 (iv) S(O)<sub>2</sub>,  
 (v) O-alqueno C<sub>1-6</sub>,  
 (vi) S-alqueno C<sub>1-6</sub>,  
 60 (vii) S(O)-alqueno C<sub>1-6</sub>,  
 (viii) S(O)<sub>2</sub>-alqueno C<sub>1-6</sub>,  
 (ix) N(R<sup>A</sup>) o  
 (x) N(R<sup>A</sup>)-alqueno C<sub>1-6</sub>;  
 65 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente:

- (1) H,

- (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (3) haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (4) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (5) O-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (6) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (7) halógeno,  
 (8) CN,  
 (9) NO<sub>2</sub>,  
 (10) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (11) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (12) C(O)R<sup>a</sup>,  
 (13) C(O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (14) C(O)OR<sup>a</sup>,  
 (15) OC(O)R<sup>a</sup>,  
 (16) OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (17) SR<sup>a</sup>,  
 (18) S(O)R<sup>a</sup>,  
 (19) S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  
 (20) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (21) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (22) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (23) N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>,  
 (24) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (25) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (26) N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (27) N(R<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>,  
 (28) C(O)N(R<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>,  
 (29) OC(O)N(R<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>,  
 (30) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>,  
 (31) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>,  
 (32) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>,  
 (33) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>,  
 (34) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 (35) O-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 (36) AryX o  
 (37) HetX;

en los que AryX tiene independientemente la misma definición que AryQ, y HetX tiene independientemente la misma definición que HetQ;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, AryZ, HetZ, halógeno, CN o fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>;

AryZ tiene independientemente la misma definición que AryQ;

HetZ tiene independientemente la misma definición que HetQ;

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada arilo es independientemente (i) fenilo, (ii) un sistema anular carbocíclico condensado bicíclico de 9 o 10 miembros, en el que al menos un anillo es aromático o (iii) un sistema anular carbocíclico condensado tricíclico de entre 11 y 14 miembros, en que al menos un anillo es aromático;

cada heteroarilo es independientemente (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido o (ii) un sistema anular condensado heterobíclico de 9 o 10 miembros, que contiene entre 1 y 6 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O y S, en el que uno cualquiera o ambos de los anillos contienen uno o más de los heteroátomos, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido, y cada S de un anillo que no es aromático es opcionalmente S(O) o S(O)<sub>2</sub>;

cada RA es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>B</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

cada par de R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo no aromático saturado o insaturado de entre 4 y 7 miembros (por ejemplo, un anillo monoinsaturado) que opcionalmente contiene un heteroátomo además del N al que están unidos R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup>, en los que el heteroátomo adicional se elige de entre N, O, y S; en los que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)R<sup>A</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; y en los que el S opcional del anillo está opcionalmente en forma de S(O) o de S(O)<sub>2</sub>.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otras formas de realización, aspectos, clases, subclases y características de la presente divulgación se describen adicionalmente o serán apreciables a partir de la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones anexas que siguen.

5

### Descripción detallada de la invención

Los compuestos de Fórmula I anteriores, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Los compuestos son útiles para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH y para la inhibición de la replicación del VIH *in vitro* e *in vivo*. Más particularmente, los compuestos de Fórmula I inhiben la función de polimerasa de la transcriptasa inversa del VIH-1. Tomando como base las pruebas de los compuestos representativos de la invención en el ensayo establecido en el Ejemplo 9, a continuación, se sabe que los compuestos de Fórmula I inhiben la actividad de polimerasa de ADN dependiente de ARN de la transcriptasa inversa del VIH-1. Los compuestos representativos de la presente divulgación (véanse, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1 a 8) también muestran actividad frente a formas del VIH resistentes a fármacos (por ejemplo, cepas mutantes del VIH-1 en las que la transcriptasa inversa tiene una mutación en la lisina 103 → asparragina (K103N) y/o en la tirosina 181 → cisteína (Y181C)), y por lo tanto puede mostrar una disminución en la resistencia cruzada frente a las terapias antiviricas aprobadas actualmente.

Una primera forma de realización de la presente divulgación (denominada alternativamente en este documento "Forma de realización E1") es un compuesto de Fórmula I (denominado alternativamente y de forma más simple "Compuesto I") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada CycQ es independientemente cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> u O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y todas las demás variables de la Fórmula I son como se definieron originalmente (es decir, según se han definido en el Sumario de la divulgación).

Una segunda forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E2) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada CycQ es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> u O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Una tercera forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E3) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada CycQ es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente Cl, Br, F, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Una cuarta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E4) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryQ es fenilo o naftilo, en el que el fenilo o el naftilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E3. En un aspecto de esta forma de realización, cualquiera de R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup> que es parte que AryQ es H o alquilo C<sub>1-4</sub>. Como se indica a continuación, cuando cualquier variable aparece más de una vez en la Fórmula I, su definición en cada aparición es independiente de su definición en las demás apariciones; por lo tanto, se entiende que las definiciones de R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> para AryQ en este aspecto son independientes de, y no se aplican necesariamente a, las definiciones de R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> que aparecen en cualquier otra parte en la Fórmula I.

Una quinta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E5) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryQ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente Cl, Br, F, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E3.

Una sexta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E6) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryQ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente Cl, Br, F, CN, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E3.

Una séptima forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E7) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetQ es un anillo heteroaromático de 5 o 6

miembros que contiene un total de entre 1 y 4 heteroátomos, cada uno de los cuales se elige independientemente de entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- 5 (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (2) fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (5) OH,  
 10 (6) C(O)R<sup>A</sup>,  
 (7) CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> o  
 (8) SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>;

15 y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E6. En un aspecto de la Forma de realización E7, el anillo heteroaromático contiene un total de entre 1 y 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre 1 a 4 átomos de N, cero o 1 átomo de O y cero o 1 átomo de S. En otro aspecto de esta forma de realización, cualquiera de R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup> que es parte de HetQ es H o alquilo C<sub>1-4</sub>. En otro aspecto más de esta forma de realización, el anillo heteroaromático contiene un total de entre 20 1 y 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre 1 a 4 átomos de N, cero o 1 átomo de O y cero o 1 átomo de S; y cualquiera de R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup> que es parte de HetQ es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

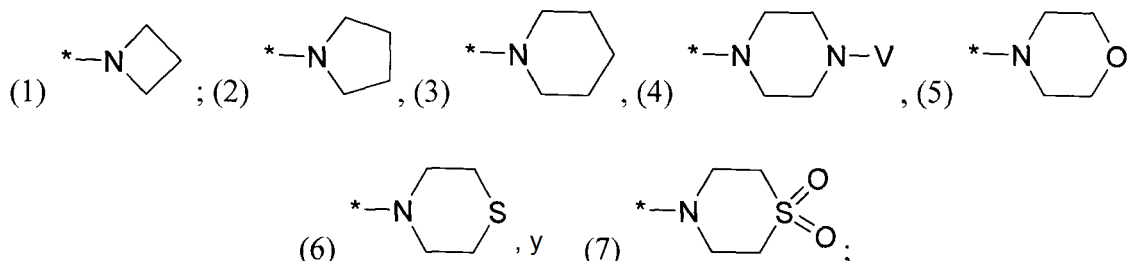
Una octava forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E8) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetQ es un anillo heteroaromático elegido de entre el grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo oxadiazolilo y tiadiazolilo, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente un alquilo C<sub>1-4</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E6.

Una novena forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E9) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetR es un anillo heterocíclico saturado de entre 4 y 7 miembros, que contiene un átomo de N y que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional elegido de entre N, O y S, en el que (i) el anillo heterocíclico está unido al resto del compuesto a través de un átomo de N, (ii) el átomo de S opcional está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)<sub>2</sub> y (iii) el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- 35 (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (2) fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 40 (5) oxo,  
 (6) C(O)R<sup>A</sup>,  
 (7) CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> o  
 (8) SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>;

45 y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E8.

Una décima forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E10) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetR es un anillo heterocíclico saturado elegido de entre el grupo que consiste en:



V es independientemente H, alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)-O-alquilo C<sub>1-3</sub> o S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E8. En un aspecto de esta forma de realización, V es independientemente H, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub> o S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otro aspecto de esta forma de realización, V es CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub> o S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En otro aspecto más de esta forma de realización, V es CH<sub>3</sub>.

Una décimo primera forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E11) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada J es independientemente:

- 5
- (i) O,
  - (ii) S,
  - (iii) S(O),
  - (iv) S(O)<sub>2</sub>,
  - 10 (v) O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>,
  - (vi) S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>,
  - (vii) S(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>,
  - (viii) S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>,
  - (ix) N(R<sup>A</sup>) o
  - 15 (x) N(R<sup>A</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>;

y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E10.

20 Una décimo segunda forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E12) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada J es independientemente:

- 25
- (i) O,
  - (ii) S,
  - (iii) S(O),
  - (iv) S(O)<sub>2</sub>,
  - (v) OCH<sub>2</sub>,
  - (vi) SCH<sub>2</sub>,
  - (vii) S(O)CH<sub>2</sub>,
  - 30 (viii) S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,
  - (ix) N(R<sup>A</sup>) o
  - (x) N(R<sup>A</sup>)CH<sub>2</sub>;

35 y todas las demás variables son como se definieron originalmente o como se definen en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E10.

Una décimo tercera forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E13) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA es fenilo o naftilo, en el que el fenilo o el naftilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- 40
- (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (2) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (3) alqueno C<sub>2-4</sub>,
  - 45 (4) alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con CN,
  - (5) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (6) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (7) OH,
  - (8) halógeno,
  - 50 (9) CN,
  - (10) NO<sub>2</sub>,
  - (11) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (12) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (13) C(O)R<sup>A</sup>,
  - 55 (14) CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,
  - (15) SR<sup>A</sup>,
  - (16) S(O)R<sup>A</sup>,
  - (17) SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,
  - (18) SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - 60 (19) SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup> o
  - (20) CycQ, con la condición de que no más de 2 de los sustituyentes sean CycQ;

en los que cada CycQ es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en los que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> u O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y todas las demás variables de la Fórmula I son como se definieron originalmente. En un aspecto de esta forma de realización, cualquiera de R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup> que sea parte de AryA es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

65



Una décimo cuarta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E14) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA es fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- 5 (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (2) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) halógeno,  
 (5) CN,  
 10 (6) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (7) CycQ, con la condición de que no más de un sustituyente sea CycQ y en el que CycQ es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

y todas las demás variables son como se definieron originalmente. En un aspecto de la Forma de realización E14, el sustituyente haloalquilo C<sub>1-4</sub> es fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>; es decir, los entre 1 y 3 sustituyentes son cada uno independientemente (1) alquilo C<sub>1-4</sub>, (2) fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>, (4) halógeno, (5) CN, (6) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o (7) CycQ, con la condición de que no más de un sustituyente sea CycQ y en el que CycQ es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

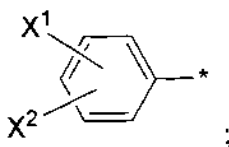
Una décimo quinta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E15) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA es fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- 25 (1) CH<sub>3</sub>,  
 (2) CF<sub>3</sub>,  
 (3) CHF<sub>2</sub>,  
 (4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 (5) OCH<sub>3</sub>,  
 (6) Cl,  
 (7) Br,  
 (8) F,  
 30 (9) CN,  
 (10) SCH<sub>3</sub> o  
 (11) ciclopropilo, con la condición de que no más de un sustituyente sea ciclopropilo;

y todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Una décimo sexta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E16) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA es fenilo que tiene dos sustituyentes, uno de los cuales está en la posición 3 del anillo de fenilo y el otro está en la posición 5 del anillo de fenilo; y todas las demás variables son como se definieron originalmente. En un aspecto de la Forma de realización E16, los dos sustituyentes del anillo de fenilo en AryA se eligen independientemente de entre la lista de sustituyentes de la Forma de realización E13. En otro aspecto de esta forma de realización, los dos sustituyentes del anillo de fenilo en AryA se eligen independientemente de entre la lista de sustituyentes de la Forma de realización E14. En otro aspecto más de esta forma de realización, los dos sustituyentes del anillo de fenilo en AryA se eligen independientemente de entre la lista de sustituyentes de la Forma de realización E15.

Una décimo séptima forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E17) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA es



en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente:

- 50 (1) H,  
 (2) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) alqueno C<sub>2-4</sub>,  
 55 (5) alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con CN,  
 (6) OH,  
 (7) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (8) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (9) halógeno,  
 60 (10) CN,  
 (11) NO<sub>2</sub>,

- (12)  $N(R^A)R^B$ ,  
 (13)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (14)  $C(O)R^a$ ,  
 (15)  $CO_2R^a$ ,  
 5 (16)  $SR^A$ ,  
 (17)  $S(O)R^a$ ,  
 (18)  $SO_2R^a$ ,  
 (19)  $SO_2N(R^A)R^B$ ,  
 (20)  $SO_2N(R^A)C(O)R^B$  o  
 10 (21) CycQ; en la que:

cada CycQ es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  u O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

15 y todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Una décimo octava forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E18) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryA es 3-cloro-5-cianofenilo; y todas las demás variables son como se definieron originalmente.

Una décimo novena forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E19) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryX tiene independientemente la misma definición que AryQ según se establece en la Forma de realización E4; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una vigésima forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E20) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryX tiene independientemente la misma definición que AryQ según se establece en la Forma de realización E5; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una vigésimo primera forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E21) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryX tiene independientemente la misma definición que AryQ según se establece en la Forma de realización E6; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una vigésimo segunda forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E22) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetX tiene independientemente la misma definición que HetQ según se establece en la Forma de realización E7; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una vigésimo tercera forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E23) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetX tiene independientemente la misma definición que HetQ según se establece en la Forma de realización E8; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una vigésimo cuarta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E24) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryZ tiene independientemente la misma definición que AryQ según se establece en la Forma de realización E4; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una vigésimo quinta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E25) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryZ tiene independientemente la misma definición que AryQ según se establece en la Forma de realización E5; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una vigésimo sexta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E26) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que AryZ tiene independientemente la misma definición que AryQ según se establece en la Forma de realización E6; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una vigésimo séptima forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E27) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetZ tiene independientemente la misma definición que HetQ según se establece en la Forma de realización E7; y todas las

demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

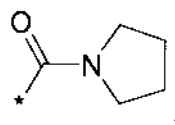
5 Una vigésimo octava forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E28) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetZ tiene independientemente la misma definición que HetQ según se establece en la Forma de realización E8; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

10 Una vigésimo novena forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E29) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente:

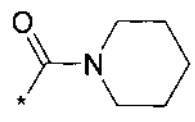
- (1) H,
- (2) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 15 (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4)  $CH_2OH$ ,
- (5)  $CH_2O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (6)  $CH_2CN$ ,
- 20 (7)  $CH_2N(R^A)R^B$ ,
- (8)  $CH_2C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (9)  $CH_2C(O)R^a$ ,
- (10)  $CH_2CO_2R^a$ ,
- (11)  $CH_2S(O)_2R^a$ ,
- 25 (12) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (13) O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (14) halógeno,
- (15) CN,
- (16)  $NO_2$ ,
- (17)  $N(R^A)R^B$ ,
- 30 (18)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (19)  $C(O)R^a$ ,
- (20)  $C(O)$ -haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (21)  $C(O)OR^a$ ,
- (22)  $SR^a$ ,
- 35 (23)  $S(O)_2R^a$ ,
- (24)



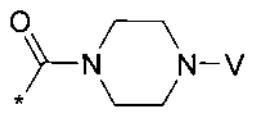
(30)



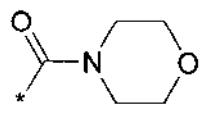
(31)



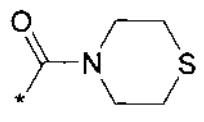
(32)



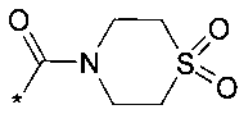
(33)



(34)



(35)



<sup>o</sup>  
(36) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

5 V es H, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub> o S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, Br, F, CN o fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E18.

10 Una trigésima forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E30) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>2</sup> es:

- 5 (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (2) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (5) halógeno,  
 (6) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (7) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R3 es:

- 10 (1) H,  
 (2) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 15 (5) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (6) halógeno,  
 (7) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (8) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

20 R4 es H; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E18.

Una trigésimo primera forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E31) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

25 R2 es:

- 30 (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (2) fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (5) Cl,  
 (6) Br,  
 (7) F,  
 35 (8) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (9) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y

R3 es:

- 40 (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (2) fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (5) Cl,  
 45 (6) Br,  
 (7) F,  
 (8) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (9) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

50 R<sup>4</sup> es H; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E18.

Una trigésimo segunda forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E32) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

55 R2 es:

- 60 (1) CH<sub>3</sub>,  
 (2) CF<sub>3</sub>,  
 (3) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 (4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 (5) OCH<sub>3</sub>,  
 (6) OCF<sub>3</sub>,  
 (7) Cl,  
 65 (8) Br,  
 (9) F,

- (10) SCH<sub>3</sub> o  
(11) ciclopropilo; y

R3 es:

5

- (1) H,  
(2) CH<sub>3</sub>,  
(3) CF<sub>3</sub>,  
(4) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
(5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
(6) OCH<sub>3</sub>,  
(7) OCF<sub>3</sub>,

10

- (8) Cl,  
(9) Br,  
(10) F,  
(11) SCH<sub>3</sub> o  
(12) ciclopropilo;

15

R4 es H; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E18.

20

Una trigésimo tercera forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E33) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

25

R2 es:

- (1) CH<sub>3</sub>,  
(2) CF<sub>3</sub>,  
(3) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
(4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
(5) OCH<sub>3</sub>,  
(6) OCF<sub>3</sub>,  
(7) Cl,  
(8) Br,  
(9) F,  
(10) SCH<sub>3</sub> o  
(11) ciclopropilo; y

30

35

R3 es:

- (1) H,  
(2) Cl,  
(3) Br o  
(4) F;

40

45

R4 es H; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E18. En un aspecto de la Forma de realización E33, R<sup>3</sup> es H.

50

Una trigésimo cuarta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E34) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: R2 es CF<sub>3</sub>, Cl o Br; R<sup>3</sup> es H, Cl, Br o F; R<sup>4</sup> es H; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las Formas de realización E1 a E18. En un aspecto de la Forma de realización E34, R3 es H.

55

Una trigésimo quinta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E35) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

60

Una trigésimo sexta forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E36) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las formas de realización precedentes.

65

Una trigésimo séptima forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E37) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>5</sup> es H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en una cualquiera de las

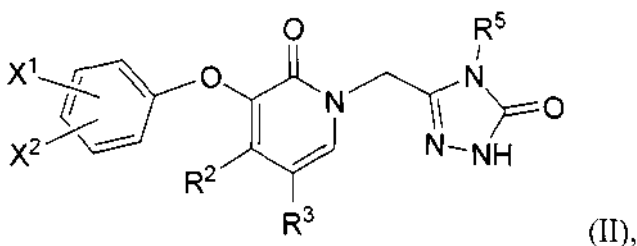
formas de realización precedentes.

Una trigésimo octava forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E38) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^A$  y  $R^B$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$ ; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una trigésimo novena forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E39) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^A$  y  $R^B$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-3}$ ; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una cuadragésima forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E40) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^A$  y  $R^B$  son cada uno independientemente H o  $CH_3$ ; y todas las demás variables son como se definieron originalmente o según se han definido en cualquiera de las formas de realización precedentes.

Una primera clase de compuestos de la presente divulgación (alternativamente denominados en este documento "Clase C1") incluye los compuestos de Fórmula II:



20 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

$X^1$  y  $X^2$  son cada uno independientemente:

- 25 (1) H,
- (2) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4) alquenilo  $C_{2-4}$ ,
- (5) alquenilo  $C_{2-4}$  sustituido con CN,
- 30 (6) OH,
- (7) O-alquilo  $C_{1-4}$ ,
- (8) O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (9) halógeno,
- (10) CN,
- 35 (11)  $NO_2$ ,
- (12)  $N(R^A)R^B$ ,
- (13)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,
- (14)  $C(O)R^a$ ,
- (15)  $CO_2R^a$ ,
- 40 (16)  $SR^a$ ,
- (17)  $S(O)R^a$ ,
- (18)  $SO_2R^a$ ,
- (19)  $SO_2N(R^A)R^B$ ,
- (20)  $SO_2N(R^A)C(O)R^B$  o
- 45 (21) CycQ; en el que:

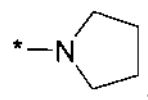
cada CycQ es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  u O-haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

50  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente:

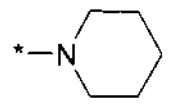
- (1) H,
- (2) alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 55 (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ,
- (4)  $CH_2OH$ ,
- (5)  $CH_2O$ -alquilo  $C_{1-4}$ ,



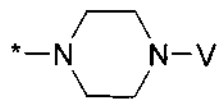
- 5  
10  
15
- (6) CH<sub>2</sub>CN,
  - (7) CH<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (8) CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (9) CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>a</sup>,
  - (10) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
  - (11) CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
  - (12) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (13) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (14) halógeno,
  - (15) CN,
  - (16) NO<sub>2</sub>,
  - (17) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (18) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
  - (19) C(O)R<sup>a</sup>,
  - (20) C(O)-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (21) C(O)OR<sup>a</sup>,
  - (22) SR<sup>A</sup>,
  - (23) S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
  - (24)



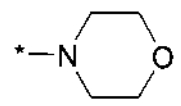
(25)



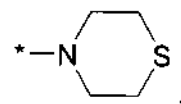
(26)



(27)

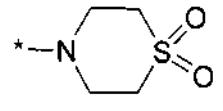


(28)

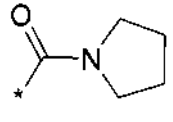


20

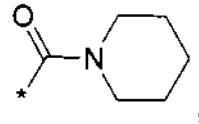
(29)



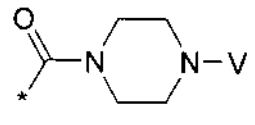
(30)



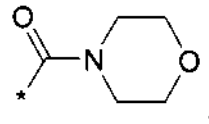
(31)



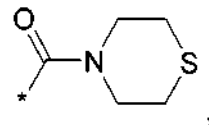
(32)



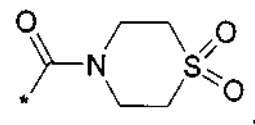
(33)



(34)



(35)



(36) <sup>o</sup>cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

5 cada V es independientemente H, CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub> o S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 cada R<sup>A</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 cada R<sup>B</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

- 5 Una primera subclase de la primera clase (alternativamente denominada en este documento "Subclase C1-S1") incluye los compuestos de Fórmula II y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente:

- 10 (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (2) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) halógeno,  
 (5) CN,  
 15 (6) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (7) CycQ;  
 y con la condición de que
- 20 (i) no más de un sustituyente sea CycQ y en el que CycQ es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y  
 (ii) al menos uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es distinto a H;

R2 es:

- 25 (1) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (2) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (5) halógeno,  
 (6) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 30 (7) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R3 es:

- 35 (1) H,  
 (2) alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (3) haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (4) O-alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (5) O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (6) halógeno,  
 40 (7) S-alquilo C<sub>1-4</sub> o  
 (8) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y

- 45 R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>. En una característica de la Subclase C1-S1, todas las apariciones de haloalquilo C<sub>1-4</sub> están sustituidas con fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>; todas las apariciones de O-haloalquilo C<sub>1-4</sub> están sustituidas con O-C<sub>1-4</sub> fluoroalquilo; y todas las demás variables son como se definieron originalmente en la Subclase C1-S1.

Una segunda subclase de la primera clase (la Subclase C1-S2) incluye los compuestos de Fórmula II y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

- 50 X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente:

- (1) Cl,  
 (2) Br,  
 (3) F,  
 55 (4) CN,  
 (5) CH<sub>3</sub>,  
 (6) CHF<sub>2</sub>,  
 (7) CF<sub>3</sub>,  
 (8) OCH<sub>3</sub>,  
 60 (9) SCH<sub>3</sub> o  
 (10) ciclopropilo, con la condición de que no más de un sustituyente sea ciclopropilo.

R2 es:

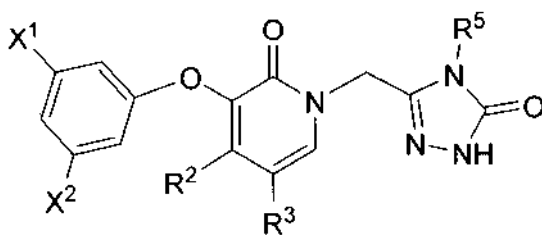
- 65 (1) CH<sub>3</sub>,  
 (2) CF<sub>3</sub>,

- (3) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 (4) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 (5) OCH<sub>3</sub>,  
 (6) OCF<sub>3</sub>,  
 (7) Cl,  
 (8) Br,  
 (9) F,  
 (10) SCH<sub>3</sub> o  
 (11) ciclopropilo;

R<sub>3</sub> es:

- (1) H,  
 (2) CH<sub>3</sub>,  
 (3) CF<sub>3</sub>,  
 (4) CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 (5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 (6) OCH<sub>3</sub>,  
 (7) OCF<sub>3</sub>,  
 (8) Cl,  
 (9) Br,  
 (10) F,  
 (11) SCH<sub>3</sub> o  
 (12) ciclopropilo; y R<sup>5</sup> es H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Una segunda clase de ellos compuestos de la presente divulgación (Clase C2) incluye los compuestos de Fórmula III:



(III).

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que las variables son como se han definido en la Clase C1.

Una primera subclase de la segunda clase (la Subclase C2-S1) incluye los compuestos de Fórmula III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que las variables son como se han definido en la Subclase C1-S1.

Una segunda subclase de la segunda clase (la Subclase C2-S2) incluye los compuestos de Fórmula III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que las variables son como se han definido en la Subclase C1-S2.

Una tercera subclase de la segunda clase (la Subclase C2-S3) incluye los compuestos de Fórmula III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>3</sup> es H, Cl, Br o F; y las demás variables son como se han definido en la Clase C2. En una característica de esta subclase, R<sup>3</sup> es H. En otra característica de esta subclase, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra característica más de esta subclase, R<sup>3</sup> es H, y R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Una cuarta subclase de la segunda clase (la Subclase C2-S4) incluye los compuestos de Fórmula III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>3</sup> es H, Cl, Br o F; y las demás variables son como se han definido en la Subclase C2-S1. En una característica de esta subclase, R<sup>3</sup> es H. En otra característica de esta subclase, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra característica más de esta subclase, R<sup>3</sup> es H, y R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Una quinta subclase de la segunda clase (la Subclase C2-S5) incluye los compuestos de Fórmula III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>3</sup> es H, Cl, Br o F; y las demás variables son como se han definido en la Subclase C2-S2. En una característica de esta subclase, R<sup>3</sup> es H. En otra característica de esta subclase, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra característica más de esta subclase, R<sup>3</sup> es H y R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Una cuadragésimo primera forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E41) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se elige de entre el grupo que consiste en los compuestos del título establecidos en los Ejemplos 1 a 8.

Una cuadragésimo segunda forma de realización de la presente divulgación (la Forma de realización E42) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definieron originalmente o como se han definido en cualquiera de las formas de realización, aspectos, clases, subclases o características anteriores, en los que el compuesto o su sal está en una forma sustancialmente pura. Según se usa en este documento, "sustancialmente pura" significa adecuadamente al menos aproximadamente el 60 % en peso, normalmente al menos aproximadamente el 70 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente el 80 % en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente el 90 % en peso (por ejemplo, desde aproximadamente el 90 % en peso hasta aproximadamente el 99 % en peso), incluso más preferiblemente al menos aproximadamente el 95 % en peso (por ejemplo, desde aproximadamente el 95 % en peso hasta aproximadamente el 99 % en peso o desde aproximadamente el 98 % en peso hasta el 100 % en peso) y lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 99 % en peso (por ejemplo, el 100 % en peso) de un producto que contiene un compuesto de Fórmula I o su sal (por ejemplo, el producto aislado a partir de una mezcla de reacción que proporciona el compuesto o la sal) consiste en el compuesto o la sal. El nivel de pureza de los compuestos y de las sales puede determinarse mediante el uso de un método de análisis habitual tal como una cromatografía de capa fina, una electroforesis en gel, una cromatografía líquida de alta resolución y/o una espectrometría de masas. Si se emplea más de un método de análisis, y los métodos proporcionan unas diferencias experimentalmente significativas en el nivel de pureza determinado, entonces gobernará el método que proporcione el mayor nivel de pureza. Un compuesto o una sal con una pureza del 100 % es aquel que está exento de impurezas detectables determinadas mediante un método de análisis habitual. Con respecto a un compuesto de la divulgación que tiene uno o más centros asimétricos, y puede aparecer como mezclas de estereoisómeros, un compuesto sustancialmente puro puede ser tanto una mezcla sustancialmente pura de los estereoisómeros como un diastereómero o enantiómero individual sustancialmente puro.

Otras formas de realización de la presente divulgación incluyen las siguientes:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente, o de un profármaco o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(b) Una composición farmacéutica que comprende el producto preparado mediante la combinación (por ejemplo, la mezcla) de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente, o de un profármaco o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(c) La composición farmacéutica de (a) o (b), que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un agente anti-VIH elegido de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos contra el VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.

(d) La composición farmacéutica de (c), en la que el agente anti-VIH es un agente antivírico elegido de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH e inhibidores de la entrada del VIH.

(e) Una combinación que es (i) un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un agente anti-VIH elegido de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos contra el VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos; en la que el Compuesto I y el agente anti-VIH se emplean cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, para el tratamiento o la profilaxis de una infección por el VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en la aparición o en la progresión del SIDA.

(f) La combinación de (e), en la que el agente anti-VIH es un agente antivírico elegido de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH e inhibidores de la entrada del VIH.

La presente divulgación también incluye un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (i) para su uso en, (ii) para su uso como un medicamento para o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: (a) la terapia (por ejemplo, del cuerpo humano), (b) la medicina, (c) la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, (d) el tratamiento o la profilaxis de una infección por el VIH o (e) el tratamiento, la profilaxis o el retraso en la aparición o en la progresión del SIDA. En estos usos, los compuestos de la presente invención pueden emplearse opcionalmente junto con uno o más agentes anti-VIH elegidos de entre agentes antivíricos contra el VIH, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores.

Algunas formas de realización adicionales de la divulgación incluyen las composiciones y las combinaciones farmacéuticas establecidas en (a) - (f) anteriores, y los usos (i) (a) - (e) hasta (iii) (a) - (e) establecidos en el párrafo anterior, en los que el compuesto de la presente divulgación empleado en los mismos es un compuesto de una de las formas de realización, aspectos, clases, subclases o características descritas anteriormente. En todas estas formas de realización etc., el compuesto puede usarse opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Algunas formas de realización adicionales de la presente divulgación incluyen cada una de las composiciones

farmacéuticas, las combinaciones y los usos establecidos en los párrafos anteriores, en los que el compuesto de la presente divulgación o su sal empleado en los mismos es sustancialmente puro. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes, se entiende que el término "sustancialmente puro" hace referencia a un compuesto de Fórmula I o a su profármaco o sal *per se*.

Algunas formas de realización adicionales más de la presente divulgación incluyen las composiciones y las combinaciones farmacéuticas establecidas en (a) - (f) anteriores, y los usos (i) (a) - (e) hasta (iii) (a) - (e) establecidos más arriba, en los que el VIH de interés es el VIH-1. Por lo tanto, por ejemplo, en la composición farmacéutica (d), el compuesto de Fórmula I se emplea en una cantidad eficaz contra el VIH-1 y el agente anti-VIH es un agente antivírico contra el VIH-1 elegido de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibidores de la integrasa del VIH-1, inhibidores de la fusión del VIH-1 e inhibidores de la entrada del VIH-1.

Según se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático monovalente saturado de cadena lineal o ramificada con un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C6</sub>") se refiere a cualquiera de los isómeros de hexil alquilo y de pentil alquilo, así como a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e iso- propilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene un doble enlace carbono - carbono y que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alqueno C<sub>2-6</sub>" (o "alqueno C<sub>2-C6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexeno y de penteno, así como a 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y etenilo (o vinilo). Una clase de alquenos de interés con respecto a la invención son los alquenos de fórmula -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático de cadena monovalente lineal o ramificado que contiene un triple enlace carbono - carbono y que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquino C<sub>2-6</sub>" (o "alquino C<sub>2-C6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexino y de pentino, así como a 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-propino, 2-propino y etino.

El término "alqueno" se refiere a cualquier radical hidrocarbonado alifático divalente de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "-alqueno C<sub>1-6</sub>" se refiere a cualquiera de los alquenos C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineales o ramificados, y "-alqueno C<sub>1-4</sub>" se refiere a cualquiera de los alquenos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> lineales o ramificados. Una clase de alquenos de interés con respecto a la invención es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>- y algunas subclases de particular interés incluyen -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-. Otra subclase de interés es un alqueno elegido de entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico de un alcano que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" (o "cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>") se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "cicloalqueno" se refiere a cualquier anillo monocíclico de un alqueno que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalqueno C<sub>5-8</sub>" (o "cicloalqueno C<sub>5-C8</sub>") se refiere a ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (denominados alternativamente flúor, cloro, bromo y yodo).

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un halógeno (es decir, F, Cl, Br y/o I). Por lo tanto, por ejemplo, "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" (o "haloalquilo C<sub>1-C6</sub>") se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineal o ramificado como se ha definido anteriormente con uno o más sustituyentes halógeno. El término "fluoroalquilo" tiene un significado análogo excepto porque los sustituyentes halógeno están restringidos al flúor. Algunos fluoroalquilos adecuados incluyen la serie (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CF<sub>3</sub> (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.). Un fluoroalquilo de particular interés es CF<sub>3</sub>.

El término "C(O)" se refiere a carbonilo. Los términos "S(O)<sub>2</sub>" y "SO<sub>2</sub>" se refieren cada uno a sulfonilo. El término "S(O)" se refiere a sulfinilo.

Un asterisco ("\*") al final de un enlace abierto de un grupo químico representa el punto de unión del grupo al resto del compuesto.

El término "arilo" se refiere a (i) fenilo, (ii) sistemas anulares carbocíclicos condensados de 9 o 10 miembros

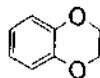
bicíclicos, en los que al menos un anillo es aromático y (iii) sistemas anulares carbocíclicos condensados de entre 11 y 14 miembros tricíclicos, en los que al menos un anillo es aromático. Algunos arilos adecuados incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo (tetralinilo), indenilo, antraceno y fluorenilo. Una clase de arilos de interés con respecto a la invención es fenilo y naftilo. Un arilo de particular interés es fenilo.

5 El término "heteroarilo" se refiere a (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido, (ii) un sistema anular condensado de 9 o 10 miembros bicíclico, en el que el sistema anular condensado de (ii) contiene entre 1 y 6 heteroátomos elegidos independientemente de entre N, O y S, en el que cada anillo del sistema anular condensado contiene cero, uno o más de un heteroátomo, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S de un anillo que no sea aromático es opcionalmente S(O) o S(O)<sub>2</sub>. Algunos anillos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, triazolilo (es decir, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo oxazolilo, isooxazolilo oxadiazolilo (es decir, los 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-(furazanilo) o el isómero 1,3,4-) oxatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Algunos sistemas anulares condensados de 9 y 10 miembros heterobicíclicos adecuados incluyen, por ejemplo, benzofuranilo, indolilo, indazolilo, naftiridinilo, isobenzofuranilo, benzopiperidinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, cromenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolilo, benzodioxolilo (por ejemplo, benzo-1,3-dioxolilo:



20 ), benzopiperidinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, cromanilo, isocromanilo, benzotienilo, benzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzotriazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo y 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinil (es decir,

25 ).



30 Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos saturados de entre 4 y 7 miembros, en el ámbito de esta invención (véase, por ejemplo, la definición de HetR) incluyen, por ejemplo, azetidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidino, isotiazolidino oxazolidino, isoxazolidino, pirrolidino, imidazolidino, piperazino, tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotienilo, pirazolidino, hexahidropirimidino, tiazinano, tiazepano, azepano, diazepano, tetrahidropirano, tetrahidropirano y dioxano. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos no aromáticos insaturados de entre 4 y 7 miembros en el ámbito de esta invención incluyen los anillos heterocíclicos monoinsaturados correspondientes a los anillos heterocíclicos saturados indicados en la frase anterior en los que se ha sustituido un enlace sencillo por un doble enlace (por ejemplo, un enlace simple carbono - carbono es sustituido por un doble enlace carbono - carbono).

35 Se entiende que los anillos y los sistemas anulares específicos adecuados para su uso en la presente divulgación no están limitados a los indicados en los párrafos anteriores. Estos anillos y sistemas anulares son meramente representativos.

40 Salvo que expresamente se establezca lo contrario en un contexto en particular, cualquiera de los diversos anillos y sistemas anulares cíclicos de este documento pueden estar unidos al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo) siempre que la unión esté permitida químicamente y dé como resultado un compuesto estable.

45 Salvo que expresamente se establezca lo contrario, todos los intervalos indicados en este documento son incluyentes. Por ejemplo, un anillo heteroaromático descrito como que contiene "entre 1 y 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo mencionado en este documento incluye en su ámbito todos los subintervalos dentro de ese intervalo. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene "entre 1 y 4 heteroátomos" pretende incluir como aspectos del mismo anillos heterocíclicos que contienen entre 2 y 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, entre 1 y 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, 3 heteroátomos y 4 heteroátomos. Como otro ejemplo, un arilo o un heteroarilo descrito como opcionalmente sustituido con "entre 1 y 6 sustituyentes" pretende incluir como aspectos del mismo un arilo o un heteroarilo sustituido con entre 1 y 6 sustituyentes, entre 2 y 6 sustituyentes, entre 3 y 6 sustituyentes, entre 4 y 6 sustituyentes, entre 5 y 6 sustituyentes, 6 sustituyentes, con entre 1 y 5 sustituyentes, con entre 2 y 5 sustituyentes, con entre 3 y 5 sustituyentes, con entre 4 y 5 sustituyentes, con 5 sustituyentes, con entre 1 y 4 sustituyentes, con entre 2 y 4 sustituyentes, con entre 3 y 4 sustituyentes, con 4 sustituyentes, con entre 1 y 3 sustituyentes, con entre 2 y 3 sustituyentes, con 3 sustituyentes,

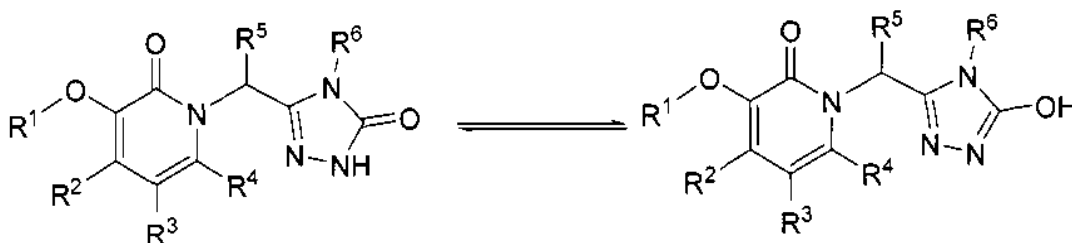
con entre 1 y 2 sustituyentes, con 2 sustituyentes y con 1 sustituyente.

5 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I o en cualquier otra fórmula que representa y describe los compuestos de la presente divulgación, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las demás apariciones. Además, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o de variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 Salvo que expresamente se establezca lo contrario, la sustitución con un sustituyente nombrado está permitida en cualquier átomo de un anillo (por ejemplo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo) siempre que dicha sustitución del anillo esté permitida químicamente y dé como resultado un compuesto estable.

15 Cómo podría reconocer el experto habitual en la materia, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Todas las formas tautómeras de estos compuestos, tanto aisladas individualmente como en mezclas, están en el ámbito de la presente divulgación.

Por ejemplo, en los casos en los que esté permitido un sustituyente oxo (=O) en un anillo heteroaromático y sea posible una tautomería cetoenólica, se entiende que el sustituyente podría estar de hecho presente, totalmente o en parte, en la forma hidroxí, según se ejemplifica aquí:



20 Un compuesto "estable" es un compuesto que puede ser preparado y aislado y cuya estructura y propiedades permanecen o pueden hacerse permanecer esencialmente sin modificar durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto con los fines descritos en este documento (por ejemplo, su administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Los compuestos de la presente divulgación se limitan a los compuestos estables englobados por la Fórmula I.

30 Como resultado de la selección de los sustituyentes y de los patrones de los sustituyentes, ciertos compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer como mezclas de estereoisómeros o como diastereómeros o enantiómeros individuales. Todas las formas isómeras de estos compuestos, tanto individualmente como en mezclas, están en el ámbito de la presente divulgación.

35 Los átomos de un compuesto de Fórmula I pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo en particular con el mismo número atómico, pero con una masa atómica o un número másico diferentes de la masa atómica o el número másico que se encuentran predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente divulgación incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la Fórmula genérica I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (<sup>1</sup>H) y deuterio (<sup>2</sup>H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosis, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente con la Fórmula genérica I pueden ser preparados sin una excesiva experimentación mediante las técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos de este documento, mediante el uso de reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente adecuados.

45 Los métodos de la presente divulgación implican el uso de los compuestos de la presente invención en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH (por ejemplo, del VIH-1 natural y/o de cepas mutantes del mismo) o en la profilaxis o el tratamiento de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en la profilaxis, el tratamiento o el retraso en la aparición o en la progresión de las consecuentes afecciones patológicas, tales como el SIDA. La prevención del SIDA, el tratamiento del SIDA, el retraso en la aparición o en la progresión del SIDA o el tratamiento o la prevención de una infección por el VIH se definen como que incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de una amplia variedad de estados de una infección por el VIH: el SIDA, el CRS (complejo relacionado con el SIDA), tanto sintomáticos como asintomáticos, y la exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, la presente invención puede emplearse para el tratamiento de una infección por el VIH después de una supuesta exposición pasada al VIH mediante unos medios tales como una transfusión sanguínea, un intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazos accidentales con agujas o la exposición a la sangre de un paciente durante una cirugía. Como otro ejemplo, la presente divulgación también puede emplearse para prevenir la transmisión del VIH desde



una hembra embarazada infectada por el VIH al feto, o desde una hembra infectada por el VIH durante la lactancia (es decir, que está dando el pecho) al niño, a través de la administración de una cantidad eficaz del Compuesto I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos pueden ser administrados en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto parental y que no es biológicamente ni de otro modo indeseable (por ejemplo, no es tóxica ni de otro modo perjudicial para el receptor de la misma). Algunas sales adecuadas incluyen las sales de adición ácida que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de la presente divulgación con una solución de un ácido farmacéuticamente  
10 aceptable tal como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético o el ácido benzoico. Cuando los compuestos empleados en la presente divulgación son portadores de una fracción ácida (por ejemplo, -COOH o un grupo fenólico), algunas sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o de potasio), las sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, las sales de calcio o de magnesio) y las sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como las sales de amonio cuaternario. También, en el caso de que haya presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, pueden emplearse los ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o de hidrólisis del compuesto.

El término "administración" y las variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de Fórmula I significa proporcionar el compuesto del compuesto al individuo en necesidad de tratamiento o de profilaxis. Cuando se proporciona un compuesto junto con uno o más de otros agentes activos (por ejemplo, agentes antiviricos útiles para el tratamiento o la profilaxis de una infección por VIH o del SIDA), se entiende que la "administración" y sus variantes incluyen cada una la provisión del compuesto y de otros agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, pueden ser  
20 administrados conjuntamente en una única composición, o pueden ser administrados por separado.

Según se usa en este documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea el resultado directo o indirecto de la combinación de los ingredientes especificados.

30 Los ingredientes adecuados para su inclusión en una composición farmacéutica son ingredientes farmacéuticamente aceptables, lo que significa que los ingredientes deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

35 El término "sujeto", según se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente a un mamífero, lo más preferiblemente a un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad eficaz", según se usa en este documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que desencadena una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano, que es esperada por parte de un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. En una forma de realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o la afección que se va a tratar. En otra forma de realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o la afección que se va prevenir. El término también incluye en este documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la transcriptasa  
40 inversa del VIH (natural y/o cepas mutantes del mismo) y desencadenar así una respuesta que es deseada (es decir, una "cantidad inhibidora eficaz"). Cuando el compuesto activo (es decir, el principio activo) se administra en forma de una sal, las referencias a la cantidad de principio activo son a la forma libre (es decir, la forma no salina) del compuesto.

50 En el método de la presente divulgación (es decir, la inhibición transcriptasa inversa del VIH, el tratamiento o la profilaxis de una infección por el VIH o el tratamiento, la profilaxis o el retraso en la aparición o en la progresión del SIDA), los compuestos de Fórmula I opcionalmente en forma de una sal, pueden ser administrados mediante cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Pueden ser administrados mediante cualquier medio convencional disponible para su uso junto con productos farmacéuticos, tanto en forma de agentes terapéuticos individuales como en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden ser administrados individualmente, pero normalmente se administran con un vehículo farmacéutico elegido sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones cutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión), mediante un aerosol para inhalación o por vía rectal, en  
60 forma de una dosis unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto, y los vehículos, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones líquidas adecuadas para su administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) pueden prepararse de acuerdo con las técnicas conocidas en la materia, y pueden emplear cualquiera de los medios habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para su administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) pueden prepararse de acuerdo con las técnicas conocidas en la materia y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín,  
65

lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales pueden prepararse de acuerdo con las técnicas conocidas en la materia y normalmente emplean agua estéril como vehículo y opcionalmente otros ingredientes, tales como un coadyuvante de solubilidad. Las soluciones inyectables pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la materia, en las que el vehículo comprende una solución salina, una solución glucosada o una solución que contiene una mezcla de suero salino y glucosa. Una descripción adicional de los métodos adecuados para su uso en la preparación de las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención y de los ingredientes adecuados para su uso en dichas composiciones se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990, y en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados por vía oral en un intervalo de dosis de entre 0,001 y 1.000 mg/kg de peso corporal del mamífero (por ejemplo, del ser humano) por día en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de entre 0,01 y 500 mg/kg de peso corporal por día por vía oral en una dosis única o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal por día por vía oral en dosis únicas o divididas. Para su administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos o de cápsulas que contienen entre 1,0 y 500 miligramos del principio activo, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. El nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier paciente en particular pueden ser modificados y dependerán de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, la gravedad de la afección en particular y la terapia con la que se esté tratando al hospedador.

Como se ha mencionado anteriormente, la presente divulgación también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I con uno o más agentes anti-VIH. Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que sea directa o indirectamente eficaz en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH o de otra enzima necesaria para la replicación del VIH, o en la infección, el tratamiento o la profilaxis de una infección por VIH, y/o en el tratamiento, la profilaxis o el retraso en la aparición o en la progresión del SIDA. Se entiende que un agente anti-VIH es eficaz en el tratamiento, la prevención o el retraso en la aparición o en la progresión de una infección por el VIH o del SIDA y/o de enfermedades o afecciones que surgen a partir de las mismas o asociadas con las mismas. Por ejemplo, los compuestos de esta divulgación pueden administrarse eficazmente, tanto en periodos de exposición previa como de exposición posterior, junto con unas cantidades eficaces de uno o más agentes anti-VIH elegidos de entre agentes antivíricos contra el VIH, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas útiles para el tratamiento de una infección por el VIH o del SIDA. Algunos antivirales contra el VIH adecuados para su uso junto con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los recogidos en la Tabla A como sigue:

Tabla A

Nombre	Tipo
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudina, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®	nRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabina, didesoxicidina, Hivid®	nRTI
ddl, didanosina, didesoxiinosina, Videx®	nRTI
ddl (con recubrimiento entérico), Videx EC®	nRTI
delavirdina, DLV, Rescriptor®	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
emtricitabina, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirina, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtide, Fuzeon®	FI
didanosina con recubrimiento entérico, Videx EC®	nRTI

etravirina, TMC-125, Intelence®	nnRTI
fosamprenavir cálcico, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudina, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudina + zidovudina, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapina, NVP, Viramune®	nnRTI
raltegravir, MK-0518, Isentress™	InI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
estavudina, d4T, dideshidrodesoxitimidina, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = fumarato de disoproxilo), TDF, Viread®	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI
vicriviroc	EI
EI = inhibidor de la entrada; FI = inhibidor de la fusión; InI = inhibidor de la integrasa; PI = inhibidor de la proteasa; nRTI = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; nnRTI = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. Algunos de los fármacos recogidos en la tabla se usan en forma de una sal; por ejemplo, sulfato de abacavir, mesilato de delavirdina, sulfato de indinavir, sulfato de atazanavir, mesilato de nelfinavir, mesilato de saquinavir.	

Se entiende que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de esta divulgación con agentes anti-VIH no está limitado a los antivirales contra el VIH recogidos en la Tabla A, sino que incluyen en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis del SIDA. Los agentes antivirales contra el VIH y otros agentes se emplearán normalmente en estas combinaciones en sus intervalos y regímenes de dosificación habituales, según se han notificado en la materia, incluyendo, por ejemplo, las dosis descritas en las ediciones del Physicians' Desk Reference, tales como la 63ª edición (2009) y ediciones anteriores. Los intervalos de dosificación para un compuesto de la invención en estas combinaciones pueden ser los mismos que los establecidos más arriba.

Los compuestos de esta divulgación también son útiles en la preparación y la ejecución de ensayos de cribado para la búsqueda de compuestos antivíricos. Por ejemplo, los compuestos de esta divulgación son útiles para el aislamiento de enzimas mutantes, que son excelentes herramientas de cribado de compuestos antivíricos más potentes. Adicionalmente, los compuestos de esta divulgación son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros antivirales a la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, mediante una inhibición competitiva. Por lo tanto, los compuestos de esta divulgación son productos comerciales que pueden venderse con estos fines.

Las abreviaturas empleadas en este documento incluyen las siguientes:

- 20 AcOH = ácido acético;
- BrdUTP = trifosfato de bromodesoxiuridina;
- BSA = albúmina sérica bovina;
- CHAPS = ácido 3[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-propanosulfónico;
- DMF = dimetilformamida;
- 25 DMSO = dimetilsulfóxido;
- dNTP = trifosfato de desoxinucleósido;
- EDTA = ácido etilendiaminatetraacético;
- EGTA = ácido etilenglicol bis(2-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético;
- Et = etilo;
- 30 EtOAc = acetato de etilo;
- EtOH = etanol;
- FBS = suero bovino fetal;
- VIH = virus de la inmunodeficiencia humana;
- HPLC = cromatografía líquida de alta resolución;
- 35 LCAP = área porcentual de la cromatografía líquida

LC-MS = cromatografía líquida - espectroscopía de masas;

Me = metilo;

MeOH = metanol;

Me-THF = 2-metiltetrahidrofurano;

5 NBS = N-bromosuccinimida;

NHS = suero humano normal;

NMP = N-metil pirrolidinona;

RMN = resonancia magnética nuclear;

PBS = solución salina tamponada con fosfato;

10  $S_NAr$  = sustitución nucleófila aromática;

t-BuOH = terc-butanol;

THF = tetrahidrofurano;

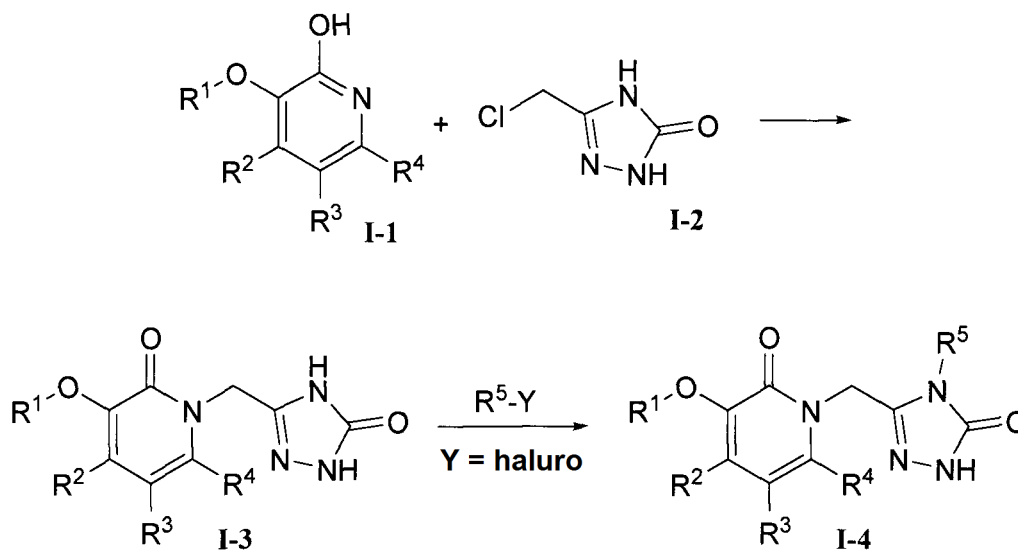
TFAA = anhídrido trifluoroacético.

15 Los compuestos de la presente divulgación pueden ser preparados fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos o modificaciones de los mismos, mediante el uso de materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. En esta reacción es también posible hacer uso de variantes que son por sí mismas conocidas por los expertos habituales en esta materia, pero que no son mencionadas con mayor detalle. Adicionalmente, la persona experta habitual en la materia apreciará

20 fácilmente otros métodos para la preparación de los compuestos de la invención a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. Salvo que se indique de otro modo, todas las variables son como se han definido anteriormente.

25 El Esquema I representa un método para la preparación de los compuestos de Fórmula I en el que la hidroxipiridina I-1 es alquilada con la clortriazolínona I-2 para proporcionar I-3, que puede ser alquilado selectivamente con un haluro de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, etc.) para proporcionar el deseado I-4.

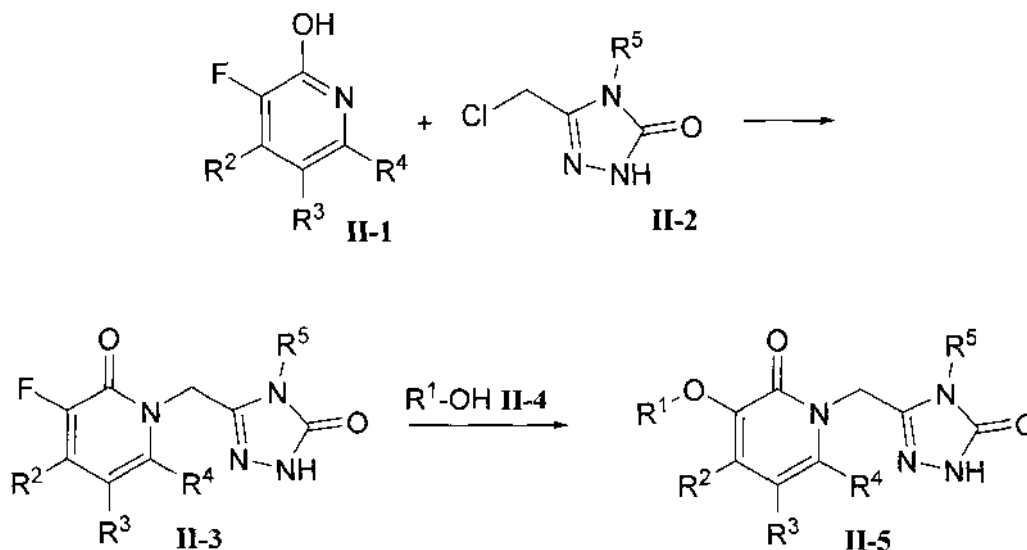
Esquema I



30 El Esquema II representa una ruta alternativa hacia los compuestos de la presente invención, en la que la fluorohidroxipiridina II-1 puede ser alquilada con la clortriazolínona II-2 para proporcionar el producto alquilado II-3 que puede ser convertido en el deseado II-5 a través de una sustitución nucleófila aromática ( $S_NAr$ ) mediante el uso de un hidroxiareno adecuado II-4.

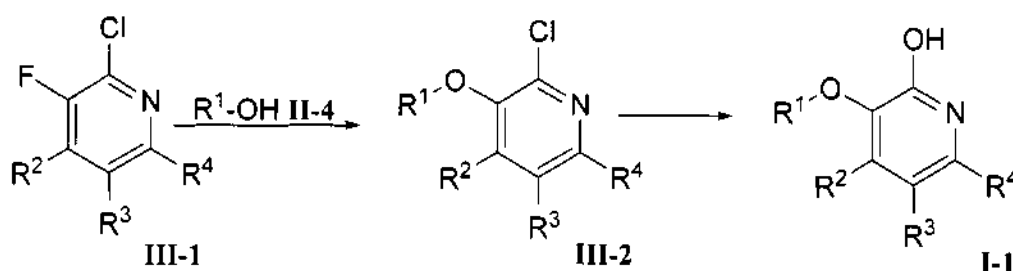
35

Esquema II



- 5 Las hidroxipiridinas de fórmula I-1 (Esquema 1) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema III, en el que una reacción de  $S_NAr$  entre la piridina III-1 (tal como la 2-cloro-3-fluoro-4-(trifluorometil) piridina disponible comercialmente) y el hidroxiareno II-4 puede proporcionar la cloropiridina III-2, que puede hidrolizarse en condiciones básicas a la hidroxipiridina I-1.

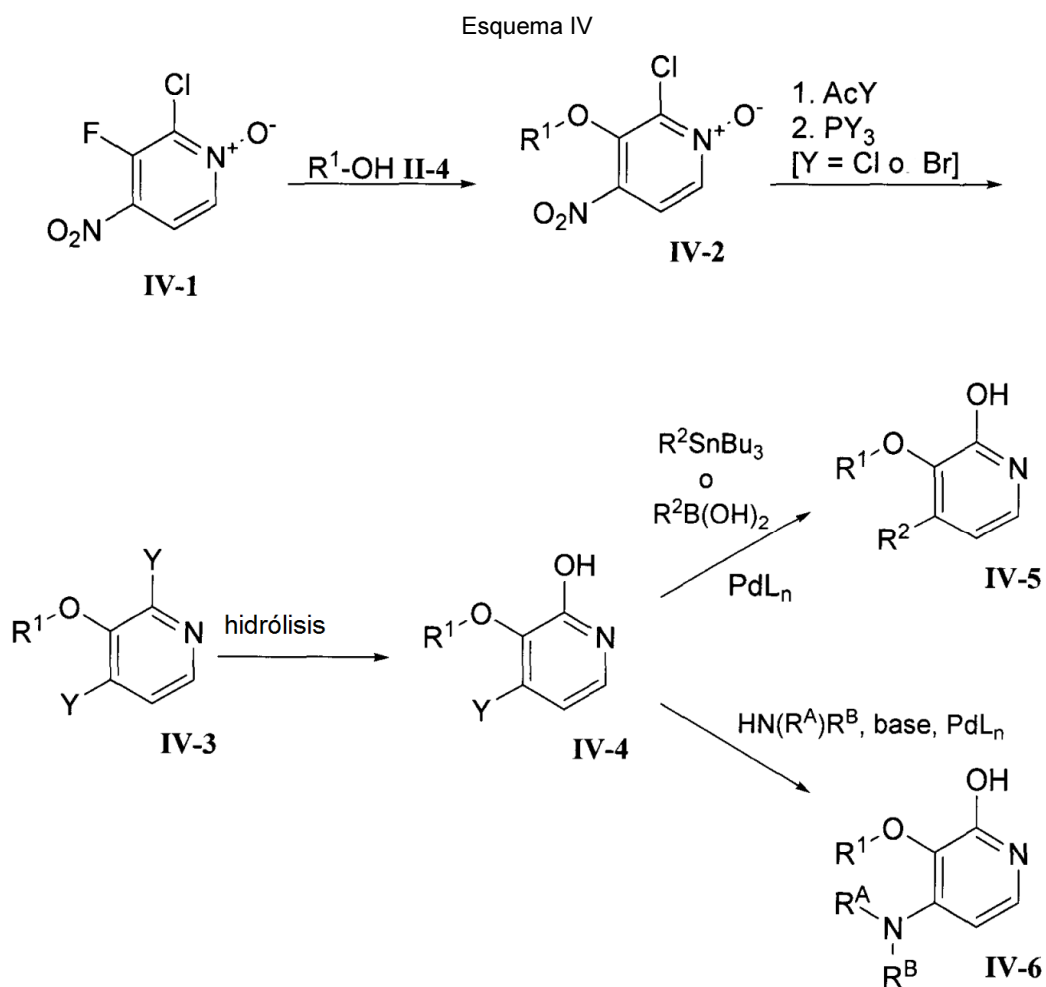
Esquema III



10

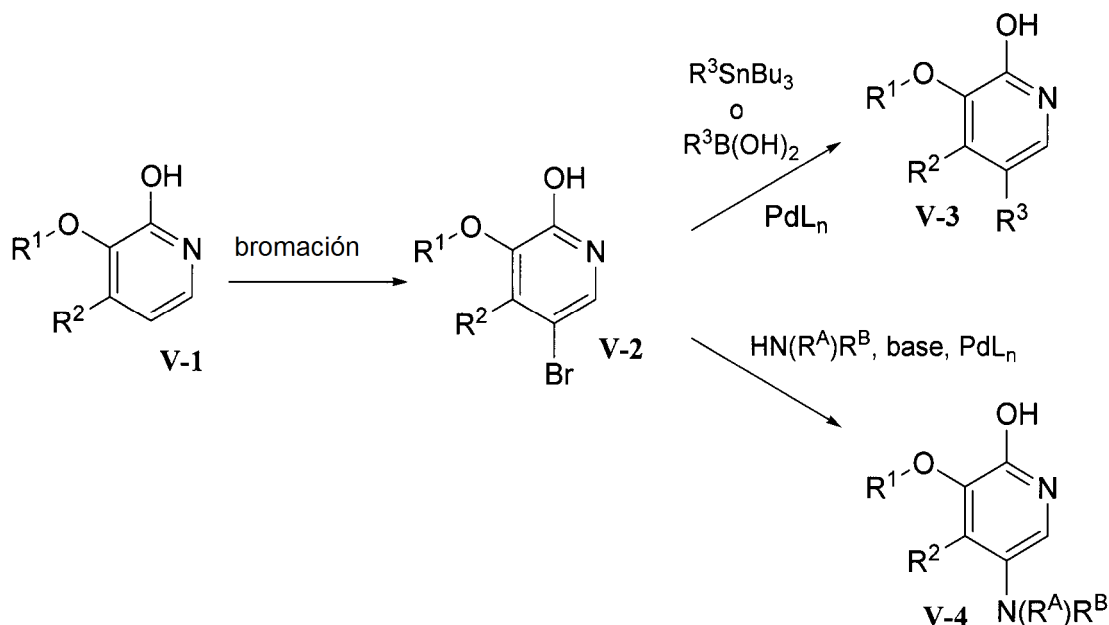
- 15 Otro método para la preparación de las hidroxipiridinas de fórmula I-1 está ejemplificado en el Esquema IV, en el que el acoplamiento por  $S_NAr$  del 2-cloro-3-fluoro-4-nitropiridona-N-óxido IV-1 disponible comercialmente con un hidroxiareno adecuado II-4 proporciona el N-óxido IV-2, que puede ser convertido en primer lugar en los dihaluros IV-3 y después ser hidrolizado a la hidroxipiridina IV-4. Es posible una derivatización adicional de la hidroxipiridina IV-4 a través de procesos de acoplamiento catalizados por metales de transición, tales como acoplamientos de Stille o con ácido borónico mediante el uso de un catalizador de  $PdL_n$  (en el que L es un ligando tal como trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina o xantphos) para formar las hidroxipiridinas IV-5 o una química de aminación para formar las hidroxipiridinas IV-6 en las que R2 es  $N(R^A)R^B$ .

20



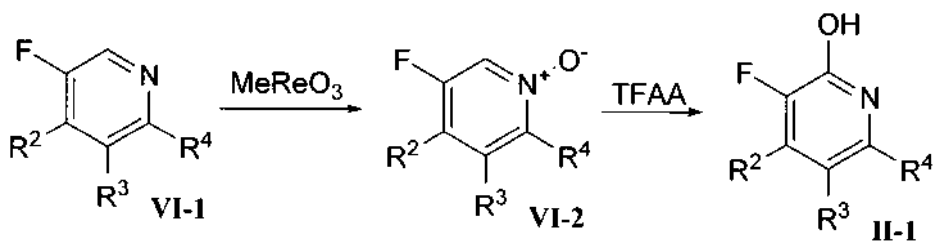
5 El Esquema V esquematiza la introducción de la sustitución en la posición cinco de las hidroxipiridinas a través de un bromación y las posteriores químicas catalizadas por metales de transición, tales como acoplamientos de Stille o con ácido borónico mediante el uso de  $PdL_n$  en la que L es como se ha definido en el Esquema IV, para formar las hidroxipiridinas V-3, o una química de aminación para formar las hidroxipiridinas V-4 en las que R3 es  $N(R^A)R^B$ .

Esquema V



5 Según se muestra en el Esquema IV, las fluorohidroxi piridinas II-1 (Esquema II) están disponibles a partir de las 3-fluoropiridinas VI-1 disponibles comercialmente a través de la formación de un N-óxido y un reordenamiento según se describe en Konno et al., Heterocycles 1986, vol. 24, pág. 2169.

Esquema VI

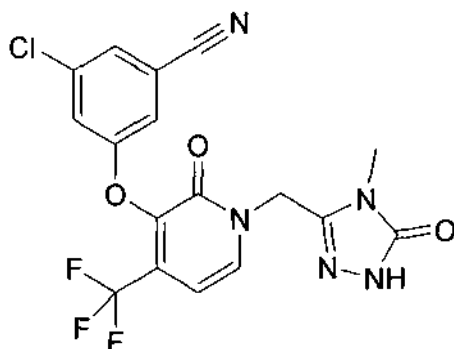


10 Los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar la divulgación y su práctica. Los ejemplos no deben ser interpretados como limitaciones del ámbito o del espíritu de la invención.

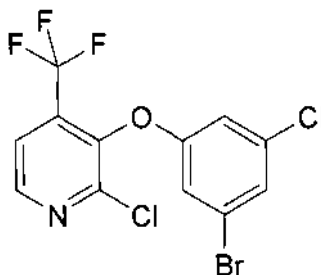
15 El término "temperatura ambiente" en los ejemplos se refiere a la temperatura ambiente, que estaba normalmente en el intervalo de desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 26 °C.

EJEMPLO 1

20 3-Cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi) benzonitrilo (1-1)

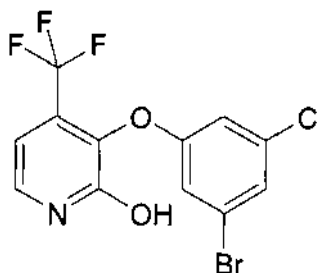


Etapla 1 (a): 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2-cloro-4-(trifluorometil) piridina (**1-2**)



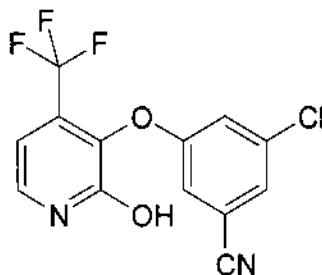
5 Una mezcla de 3-bromo-5-clorofenol (3,74 g; 18,0 mmol), 2-cloro-3-fluoro-4-(trifluorometil) piridina (3,00 g; 15,0 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,49 g; 18,0 mmol) en NMP (15 ml) se calentó a 120 °C durante una hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 250 ml de EtOAc y se lavó con 3 x 250 ml de  $H_2O$ :salmuera 1:1. Los extractos orgánicos se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash (columna 120 g; cargada con tolueno; desde 100:0 hasta 0:100 de hexanos: $CH_2Cl_2$  durante 40 minutos) proporcionó el compuesto del título (**1-2**) en forma de un sólido de color blanco. La repurificación de las fracciones mixtas proporcionó compuesto del título adicional. RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 7,64 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 7,30 (s, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 6,77 (s, 1 H).

Etapla 1 (b): 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-4-(trifluorometil) piridin-2-ol (**1-3**)



15 A una suspensión de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2-cloro-4-(trifluorometil) piridina (**1-2**; 3,48 g; 8,99 mmol) en  $tBuOH$  (36 ml) se añadió KOH (1,51 g; 27,0 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche, punto en el cual había precipitado desde la solución un sólido oleoso de color amarillo, y el análisis mediante CLEM indicó una conversión completa. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de ~ 50 ml de  $NH_4Cl$  acuoso saturado. La mezcla se diluyó con 50 ml de  $H_2O$ , después se extrajo con 2 x 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash (columna 120 g; carga seca; desde 100:0 hasta 90:10 de  $CH_2Cl_2$ :MeOH durante 40 minutos) proporcionó el compuesto del título (**1-3**) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  12,69 (s, 1 H); 7,59 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,43 (t, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,13 (t, J = 2,0 Hz, 1 H); 6,48 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

Etapla 1 (c): 3-cloro-5-[[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**1-4**)



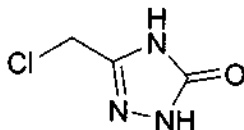
30 A una suspensión de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-4-(trifluorometil) piridin-2-ol (**1-3**; 3,25 g; 8,82 mmol) en NMP (29 ml) se añadió CuCN (7,90 g; 88 mmol) y la mezcla se calentó a 175 °C durante 5 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente lentamente. Con un aumento en la ventilación de la campana extractora se añadieron 100 ml de AcOH glacial, después 100 ml de EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celita (aclarado con EtOAc). El filtrado se lavó con 3 x 200 ml de  $H_2O$ :salmuera 1:1, después los extractos orgánicos se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se



concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash (columna 120 g; carga seca; desde 100:0 hasta 90:10 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH durante 40 minutos), después la trituración del sólido derivado con Et<sub>2</sub>O (para eliminar la NMP residual que había coeluido con el producto) proporcionaron el compuesto del título **(1-4)**. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,71 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,63-7,57 (m, 2 H); 7,54 (s, 1 H); 6,49 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

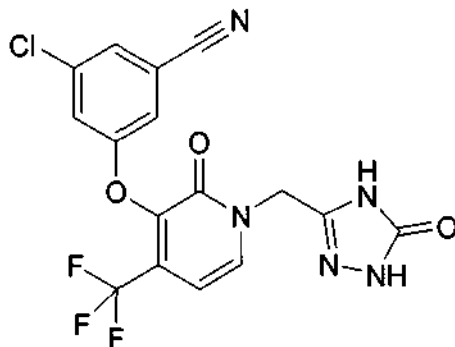
5

Etapla 1 (d): 5-(clorometil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona **(1-5)**



10 El compuesto del título se preparó según se describe en la bibliografía: Cowden, C. J.; Wilson, R. D.; Bishop, B. C.; Cottrell, I. F.; Davies, A. J.; Dolling, U. -H. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41,8661.

Etapla 1 (e): 3-cloro-5-([2-oxo-1-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]oxi) benzonitrilo **(1-6)**



15

Una suspensión de 3-cloro-5-([2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi) benzonitrilo **(1-4)**; 2,00 g; 6,36 mmol), 5-(clorometil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona **(1-5)**; 0,849 g; 6,36 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,878 g; 6,36 mmol) en DMF (32 ml) se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente, punto en el cual el análisis mediante CLEM indicó una conversión completa. La mezcla se diluyó con 200 ml de Me-THF y se lavó con 150 ml de H<sub>2</sub>O:salmuera:NH<sub>4</sub>Cl 1:1:1 acuoso saturado, después se lavó adicionalmente con 2 x 150 ml de H<sub>2</sub>O:salmuera 1:1. Las fracciones acuosas se extrajeron adicionalmente con 150 ml de Me-THF, después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash (columna 80 g; carga seca; desde 100:0 hasta 90:10 de EtOAc:EtOH durante 25 minutos) proporcionó el compuesto del título **(1-6)** en forma de un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,46 (s, 1 H); 11,39 (s, 1 H); 7,93 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,58 (s, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,02 (s, 2 H).

20

25

Etapla 1 (f): 3-cloro-5-([1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]oxi) benzonitrilo **(1-1)**

30

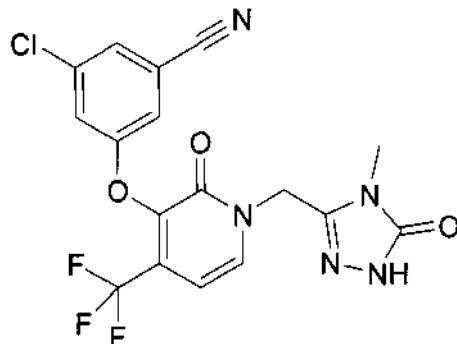
Una solución de 3-cloro-5-([2-oxo-1-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]oxi) benzonitrilo **(1-6)**; 2,37 g; 5,76 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,796 g; 5,76 mmol) en DMF (58 ml) se enfrió hasta 0 °C, después se añadió yoduro de metilo (0,360 ml; 5,76 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos, punto en el cual el análisis mediante CLEM indicó una conversión > 95 %, y el producto deseado con una LCAP del ~ 75 % de pureza, siendo el resto material de partida sin reaccionar y productos de la bis-metilación. La mezcla se diluyó con 200 ml de Me-THF y se lavó con 3 x 200 ml de H<sub>2</sub>O:salmuera 1:1. Las fracciones acuosas se extrajeron adicionalmente con 200 ml de Me-THF, después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El sólido de color blanco resultante se trituró en primer lugar con 100 ml de EtOAc, después con 50 ml de THF, lo que proporcionó (después de secar) el compuesto del título **(1-1)** con una LCAP > 95 %. La purificación hasta una LCAP > 99 % es posible mediante el uso de una CLEM Prep (Max-RP, columna de 100 x 30 mm; un 30 - 60 % de CH<sub>3</sub>CN en HCOOH acuoso al 0,6 % durante 8,3 min; a 25 ml/min). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,69 (s, 1 H); 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

35

40

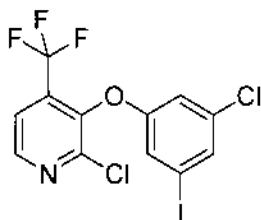
## EJEMPLO 1 A

3-Cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi) benzonitrilo (**1-1**)



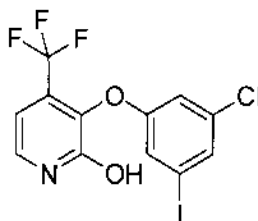
5

Etapa 1A (a): 2-cloro-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-(trifluorometil) piridina (**1A-2**)



- 10 Una mezcla de 3-cloro-1-yodofenol (208 g; 816,0 mmol), 2-cloro-3-fluoro-4-(trifluorometil) piridina (155 g; 777,0 mmol) y  $K_2CO_3$  (161 g; 1165,0 mmol) en NMP (1,5 l) se mantuvo a 60 °C durante 2,5 horas y después se dejó a la temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla después se recalentó a 60 °C durante 3 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con 4 l de EtOAc y se lavó con 2 l de agua + 1 l de salmuera. Los orgánicos combinados se lavaron después 2 x con 500 ml mitad de salmuera, después con 500 ml
- 15 de salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron para proporcionar **1A-2** en bruto. RMN- $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,63 - 7,62 (m, 1 H), 7,42-7,40 (m, 1 H), 7,22 (t, J = 2,1 Hz, 1 H).

Etapa 1A (b): 2-cloro-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-(trifluorometil) piridina (**1A-3**)

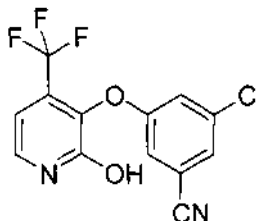


20

- A una suspensión de 3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-2-cloro-4-(trifluorometil) piridina (**1A-2**; 421 g, 970 mmol) en t-BuOH (1 l) se añadió KOH (272 g, 4850 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 1 hora, punto en el cual el análisis mediante HPLC indicó una conversión > 95 %. El t-BuOH se evaporó y la mezcla se diluyó con agua (7 ml/g, 2,4 l) y después se enfrió hasta 0 °C, tras lo cual se añadió HCl 12 N (~ 240 ml) hasta pH 5. Esta mezcla se extrajo después con EtOAc (20 ml/g, 6,5 l), se retroextrajo con EtOAc 1 x 5 ml/g (1,5 l), se lavó con 1 x de agua:salmuera 1:1 (10 ml/g, 3,2 l), 1 x salmuera (10 ml/g, 3,2 l), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en MTBE (2,25 l, 7 ml/g), tras lo cual se añadieron hexanos (1 l, 3 ml/g) a la suspensión durante diez minutos, y la mezcla se envejeció durante 30 minutos a la temperatura ambiente. El producto se filtró en un Buchner, se aclaró con MTBE / hexanos 1:2 (2 ml/g = 640 ml), después con hexanos (640 ml) y se secó en material sinterizado para proporcionar **1A-3**. RMN- $^1H$  (400 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  11,52 (s, 1 H); 7,63 (d, J = 7,01 Hz, 1 H); 7,50 - 7,48 (m, 1 H); 7,34 - 7,32 (m, 1 H); 7,09 - 7,07 (m, 1 H); 6,48 (d, J = 7,01 Hz, 1 H).
- 25
- 30

35

Etapas 1A (c): 3-cloro-5-[[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**1-4**)



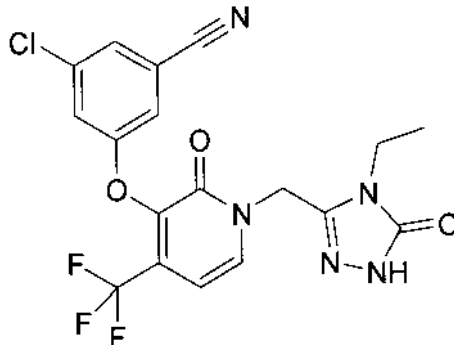
Una solución de 3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-(trifluorometil) piridin-2-ol (**1A-3**; 190 g; 457 mmol) en DMF (914 ml) se desgasificó durante 20 minutos mediante el burbujeo de N<sub>2</sub>, tras lo cual se añadió CuCN (73,7 g; 823 mmol) y después la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales. Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 17 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre 6 l de MeTHF y 2 l de tampón de amonio (4:3:1 = NH<sub>4</sub>Cl sat. / agua / NH<sub>4</sub>OH al 30 %). La capa orgánica se lavó con 2 l de tampón, 1 l de tampón y 1 l de salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El sólido en bruto se agitó después en 2,2 l de MeCN a reflujo durante 45 minutos, después se enfrió en un baño a la temperatura ambiente durante 1 hora, se envejeció durante 30 minutos, después se filtró y se aclaró con MeCN frío (2 x 400 ml). El sólido se secó en material sinterizado bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 60 horas para proporcionar el compuesto del título **1-4**. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,71 (s, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,63 - 7,57 (m, 2 H); 7,54 (s, 1 H); 6,49 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

Etapas 1A (d) y 1A (e)

El compuesto del título **1-1** se preparó después a partir del compuesto **1-4** mediante el uso de unos procedimientos similares a los descritos en las Etapas 1 (d) y 1 (e) establecidas anteriormente en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2

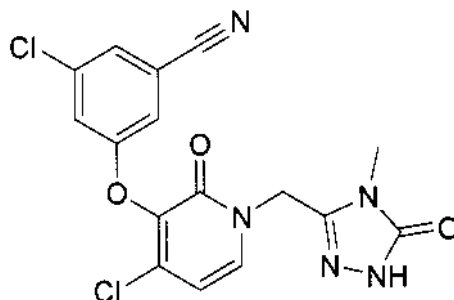
3-Cloro-5-({1-[(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi) benzonitrilo (**2-1**)



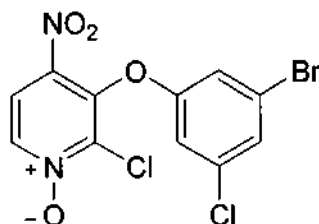
El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo, en el que el yodometano empleado en la Etapa 1(f) fue sustituido por yodoetano. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,68 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,60 (s, 1 H); 7,52 (s, 1 H); 6,69 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,20 (s, 2 H); 3,65 - 3,56 (m, 2 H); 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

EJEMPLO 3

3-Cloro-5-({4-cloro-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi) benzonitrilo (**3-1**)

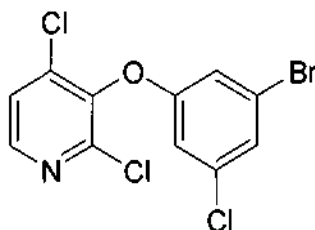


Etapa 3 (a): 1-óxido de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2-cloro-4-nitropiridina (**3-2**)



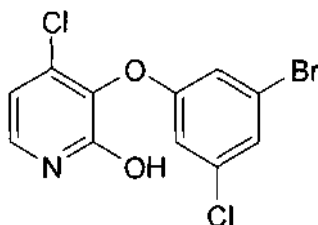
- 5 Una suspensión de 3-bromo-5-clorofenol (1,32 g; 6,35 mmol), 2-cloro-3-fluoro-4-nitropiridona-N-óxido (1,11 g; 5,78 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,798 g; 5,78 mmol) en 3:1 de THF:DMF (23 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. El THF se eliminó a vacío y después la mezcla se diluyó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se trituró con  $Et_2O$  para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con una pureza suficiente para ser usado directamente. RMN- $^1H$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,57 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 7,26 (s, 1 H); 7,16 (s, 1 H).

Etapa 3 (b): 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2,4-dicloropiridina (**3-3**)



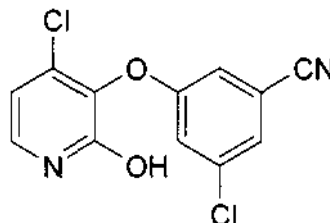
- 15 Una suspensión de 1-óxido de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2-cloro-4-nitropiridina (**3-2**; 1,41 g; 3,71 mmol) en AcOH (37 ml) se calentó a 60 °C y después se añadió cloruro de acetilo (2,64 ml; 37,1 mmol). Después de 60 minutos a 60 °C, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el AcOH se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío. El aceite de color naranja resultante se diluyó con  $CHCl_3$  (37 ml), se enfrió hasta 0 °C, después se añadió  $PCl_3$  (4,87 ml; 55,7 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la cuidadosa adición de  $NaHCO_3$  acuoso saturado hasta que la capa acuosa se alcalinizó. La mezcla se extrajo tres veces con  $CH_2Cl_2$ , después los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con una pureza suficiente para ser usado directamente.
- 20 RMN- $^1H$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,38 (s, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,95 - 6,90 (m, 1 H).

Etapa 3 (c): 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-4-cloropiridin-2-ol (**3-4**)



- 30 A una solución de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-2,4-dicloropiridina (**3-3**; 81 mg; 0,23 mmol) en t-BuOH (1,0 ml) se añadió KOH (39 mg; 0,69 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash (columna 4 g; carga seca; desde 100:0 hasta 20:80 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título. RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,86 (s, 1 H); 7,27 - 7,23 (m, 2 H); 7,02 (s, 1 H); 6,91 (s, 1 H); 6,45 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

Etapas 3 (d): 3-cloro-5-[(4-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)oxi] benzonitrilo (**3-5**)



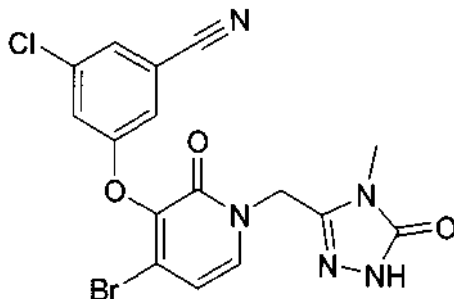
Una solución de 3-(3-bromo-5-clorofenoxi)-4-cloropiridin-2-ol (**3-4**; 205 mg; 0,612 mmol) en DMF se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos, después se añadieron Zn(CN)<sub>2</sub> (71,9 mg; 0,612 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (106 mg; 0,092 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, dando como resultado la precipitación del compuesto deseado, que se recogió mediante filtración. Un lavado adicional con agua, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,52 (s, 1 H); 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 7,29 (s, 1 H); 7,27 (s, 1 H); 6,58 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

Etapas 3 (e) y (f): 3-cloro-5-[(4-cloro-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)oxi] benzonitrilo (**3-1**)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de modificaciones de las Etapas 1 (e) y (f), sustituyendo el 3-cloro-5-[[2-hidroxí-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**1-4**) de la Etapa 1 (e) por 3-cloro-5-[(4-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)oxi] benzonitrilo (**3-5**). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,66 (s, 1 H); 7,72 (t, J = 3,5 Hz, 2 H); 7,53 (s, 1 H); 7,44 (s, 1 H); 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

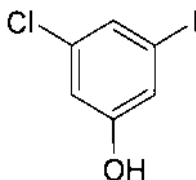
#### 20 EJEMPLO 4

3-[(4-Bromo-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-1**)



25

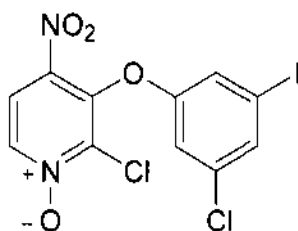
Etapas 4 (a): 3-cloro-5-yodo-fenol (**4-2**)



Una solución de 1-cloro-3-yodobenceno (5,00 g; 21,0 mmol) en hexanos (70 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos, se añadieron bis-(pinacolato) borano (6,39 g; 25,2 mmol), di-μ-metoxo-bis-(1,5-ciclooctadien) diiridio (I) (0,208 g; 0,315 mmol) y 4,4-di-terc-butil-2,2-dipiridilo (0,169 g; 0,629 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Los hexanos se eliminaron a vacío, después el residuo se diluyó de nuevo con acetona (70 ml) y se añadió Oxone® (es decir, peroximonosulfato de potasio) (12,9 g; 21,0 mmol) en agua (70 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, y el producto se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash (desde 100:0 hasta 70:30 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29 (s, 1 H); 7,13 (s, 1 H); 6,89 - 6,80 (m, 1 H); 5,91 (s, 1 H).

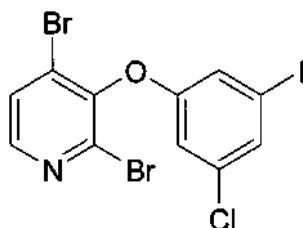
40

Etapa 4 (b): 1-óxido de 2-cloro-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-nitropiridina (**4-3**)



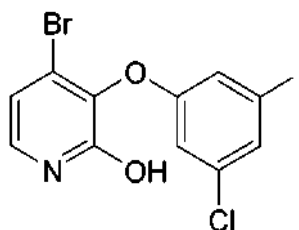
5 Una suspensión de 3-cloro-5-yodo-fenol (**4-2**; 5,00 g; 19,7 mmol), 2-cloro-3-fluoro-4-nitropiridona-N-óxido (3,67; 19,1 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,72 g; 19,7 mmol) en THF (79 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a vacío, después se diluyó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se trituró con  $Et_2O$  para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con una pureza suficiente para ser usado directamente. RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,40 (d, J = 7,4 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 7,4 Hz, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,12 (s, 1 H); 6,88 (t, J = 2,0 Hz, 1 H).

Etapa 4 (c): 2,4-dibromo-3-(3-cloro-5-yodofenoxi) piridina (**4-4**)



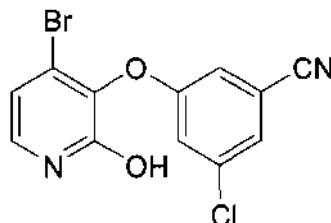
15 Una suspensión de 1-óxido de 2-cloro-3-(3-cloro-5-yodofenoxi)-4-nitropiridina (**4-3**; 3,00 g; 7,03 mmol) en AcOH (23 ml) se calentó a 80 °C, después se añadió bromuro de acetilo (5,19 ml; 70,3 mmol). Después de 4 horas a 60 °C, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el AcOH se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se extrajo tres veces con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo resultante se diluyó con  $CHCl_3$  (23 ml), después se añadió  $PBr_3$  (9,94 ml; 105 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en hielo y se neutralizó mediante la lenta adición de  $NaOH$  (ac.) 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con  $CH_2Cl_2$ , dejando una capa orgánica turbia. El disolvente se eliminó a vacío (sin secar), y el sólido resultante se trituró con  $CH_2Cl_2$ . El filtrado se concentró a vacío, después una purificación mediante ISCO CombiFlash (desde 100:0 hasta 80:20 de hexanos:EtOAc) proporcionó un sólido adicional, que se combinó con el material triturado para proporcionar el compuesto del título. RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,74 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,50 (s, 1 H); 7,09 (s, 1 H); 6,81 (t, J = 2,0 Hz, 1 H).

Etapa 4 (d): 4-bromo-3-(3-cloro-5-yodofenoxi) piridin-2-ol (**4-5**)



30 A una solución del dibromuro (2,75 g; 5,62 mmol) en t-BuOH (23 ml) se añadió KOH (0,946 g; 16,9 mmol), y la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche, lo que mostró una mezcla 4:1 del producto deseado y su isómero 2-bromo-4-hidroxi. La mezcla se diluyó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío. El sólido resultante se trituró con MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN- $^1H$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7,48 (t, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,33 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 1,7 Hz, 1 H); 6,94 (t, J = 2,0 Hz, 1 H); 6,70 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

Etapas 4 (e): 3-[(4-bromo-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-6**)



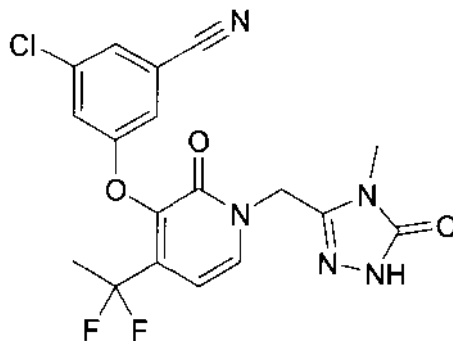
Una solución de 4-bromo-3-(3-cloro-5-yodofenoxi) piridin-2-ol (**4-5**; 1,72 g; 4,03 mmol) en DMF se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos, se añadieron cianuro de cinc (II) (0,284 g; 2,42 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,466 g; 0,403 mmol), y la mezcla se calentó a 40 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La trituración del sólido resultante con agua, después con MeOH, después con Et<sub>2</sub>O, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,33 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 7,44 (s, 1 H); 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 6,56 (d, J = 7,0 Hz, 1 H).

Etapas 4 (f) y (g): 3-[(4-bromo-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-1**)

El compuesto del título se preparó mediante el uso de modificaciones de las Etapas 1 (e) y (f), sustituyendo el 3-cloro-5-[[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**1-4**) de la Etapa 1(e) por 3-[(4-bromo-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-6**). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,66 (s, 1H); 7,74 (s, 1 H); 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,53 (s, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

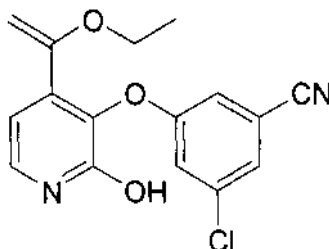
## 20 EJEMPLO 5

3-Cloro-5-[(4-(1,1-difluoroetil)-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi] benzonitrilo (**5-1**)



25

Etapas 5 (a): 3-cloro-5-[(4-(1-etoxivienil)-2-hidroxipiridin-3-il)oxi] benzonitrilo (**5-2**)



30

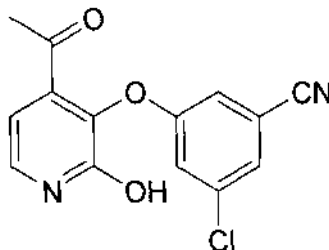
Una solución de 3-[(4-bromo-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-6**; 300 mg; 0,922 mmol) y tributil(1-etoxivinil) estaño (832 mg; 2,30 mmol) en DMF (4 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53 mg; 0,046 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió KF (2,3 M, 5 ml) acuoso, y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración y se lavó con EtOAc. Después de una fase de separación, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, después los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO

35

CombiFlash (desde 100:0 hasta 0:100 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título contaminado con óxido de trifenilfosfina residual, que fue transferido sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,45 (s, 1 H); 7,40 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,19 (s, 1 H); 7,17 (s, 1 H); 6,58 (d, J = 5,8 Hz, 1 H); 4,66 (d, J = 2,9 Hz, 1 H); 4,52 (d, J = 2,9 Hz, 1 H); 3,78 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 2 H); 1,17 - 1,09 (m, 3 H).

5

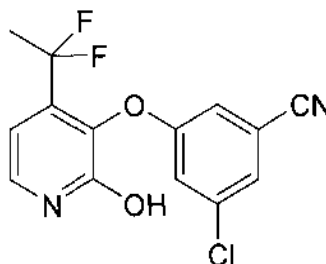
Etapas 5 (b): 3-[(4-acetil-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**5-3**)



A una solución de 3-cloro-5-[[4-(1-etoxietenil)-2-hidroxipiridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**5-2**; 157 mg; contiene O=PPh<sub>3</sub>) en acetona (2,5 ml) se añadió 1,0 ml de HCl acuoso al 10 %, y la mezcla se agitó durante 2 días. La acetona se eliminó a vacío, después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La trituración con Et<sub>2</sub>O proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,53 (s, 1 H); 7,45 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,34 (s, 1 H); 7,31 (s, 1 H); 6,58 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 2,51 (s, 3 H).

15

Etapas 5 (c): 3-cloro-5-[[4-(1,1-difluoroetil)-2-hidroxipiridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**5-4**)



A una solución de 3-[(4-acetil-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**5-3**; 102 mg; 0,353 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,4 ml) se añadió DAST (233 μl; 1,77 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Se añadieron equivalentes adicionales de DAST a las 4 horas, 24 horas y 32 horas, y la agitación se continuó durante 48 horas, punto en el cual el análisis mediante CLEM mostró una conversión completa. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y después el producto se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío, para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente sin purificación adicional.

25

Etapas 5 (d) y (e): 3-cloro-5-([4-(1,1-difluoroetil)-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]oxi) benzonitrilo (**5-1**)

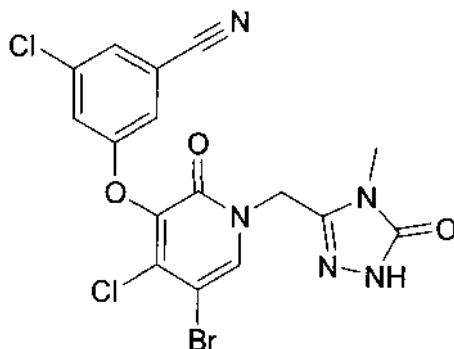
El compuesto del título se preparó mediante el uso de modificaciones de las Etapas 1 (e) y (f), sustituyendo el 3-cloro-5-[[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**1-4**) de la Etapa 1 (e) por 3-cloro-5-[[4-(1,1-difluoroetil)-2-hidroxipiridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**5-4**). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,68 (s, 1 H); 7,80 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,72 (t, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,51 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1 H); 7,41 (t, J = 2,1 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 3,12 (s, 3 H); 1,95 (t, J = 19,4 Hz, 3 H).

35

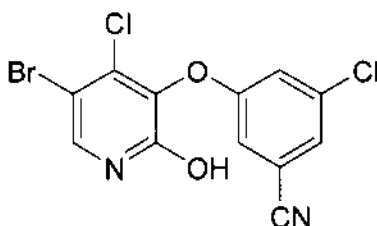
#### EJEMPLO 6

3-([5-Bromo-4-cloro-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]oxi)-5-clorobenzonitrilo (**6-1**)





Etapas 6 (a): 3-[(5-bromo-4-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**6-2**)



5

A una suspensión de 3-[(4-bromo-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-6**; 1,5 g, 5,34 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió NBS (1,5 g, 8,43 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 - 3 horas, hasta que un análisis mediante CLEM mostró una conversión completa. Se añadió agua (20 ml) y se recogió el sólido, se lavó sucesivamente con agua, MeOH y Et<sub>2</sub>O para dar el bromuro en forma de un sólido de color amarillo pálido con una pureza suficiente para ser usado directamente. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,67 (s, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 7,74 (s, 1 H); 7,61 (s, 1 H); 7,57 (s, 1 H).

10

Etapas 6 (b) y (c) 3: 3-[(5-bromo-4-cloro-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**6-1**)

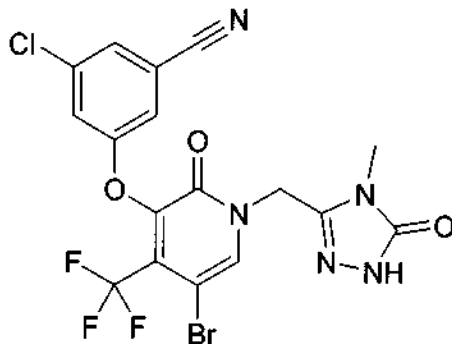
15

El compuesto del título se preparó mediante el uso de modificaciones de las Etapas 1 (e) y (f), sustituyendo el 3-cloro-5-[[2-hidroxipiridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**1-4**) de la Etapa 1 (e) por 3-[(5-bromo-4-cloro-2-hidroxipiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**6-2**). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,70 (s, 1 H); 8,26 (s, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,64 (s, 1 H); 7,57 (t, J = 2,0 Hz, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 3,13 (s, 3 H).

20

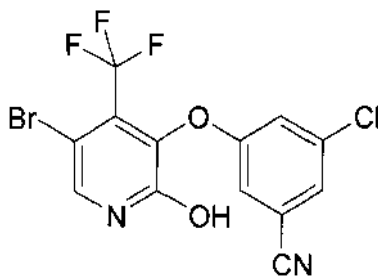
#### EJEMPLO 7

3-[(5-Bromo-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo (**7-1**)



25

Etapas 7 (a): 3-[[5-bromo-2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo (**7-2**)



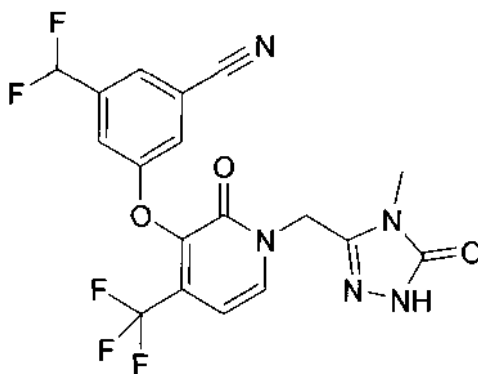
A una suspensión de 3-[[4-bromo-2-hidroxipiridin-3-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo (**4-6**; 1,30 g, 4,13 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió NBS (0,800 g, 4,49 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 - 3 horas, hasta que un análisis mediante CLEM mostró una conversión completa. Se añadió agua (20 ml) y se recogió el sólido, se lavó sucesivamente con agua, MeOH y Et<sub>2</sub>O para dar el bromuro en forma de un sólido de color amarillo pálido con una pureza suficiente para ser usado directamente. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,94 (s, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,74 (s, 1 H); 7,67 (s, 1 H); 7,63 (s, 1 H).

Etapas 7 (b) y (c): 3-[[5-bromo-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo (**7-1**)

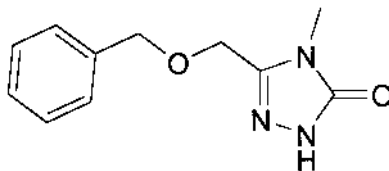
El compuesto del título se preparó mediante el uso de modificaciones de las Etapas 1 (e) y (f), sustituyendo el 3-cloro-5-[[2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**1-4**) de la Etapa 1 (e) por 3-[[5-bromo-2-hidroxi-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo (**7-2**). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,73 (s, 1 H); 8,25 (s, 1 H); 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,71 - 7,69 (m, 1 H); 7,66 - 7,64 (m, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

#### EJEMPLO 8

3-(Difluorometil)-5-[[1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]oxi] benzonitrilo (**8-1**)

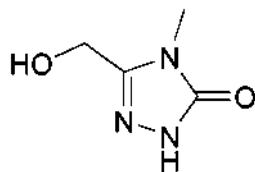


Etapas 8 (a): 5-[[benciloxi]metil]-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**8-2**)



A una solución de N-metilhidrazincarboxamida (3,13 g; 35,1 mmol; Can. J. Chem. 1951, 29, 478) en THF se añadió cloruro de benciloxiacetilo (5,45 ml; 35,1 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, después se añadió NaOH (ac.) 5 M (7,38 ml; 36,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de concentrar a vacío, la 2-[[benciloxi]acetil]-N-metilhidrazincarboxamida sin purificar se disolvió en NaOH (ac.) 2 M (60 ml), y la mezcla se calentó a 95 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó mediante la adición gota a gota de HCl 6 M acuoso. Después de diluir con agua, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash (desde 80:20 hasta 0:100 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,03 (s, 1 H); 7,43 - 7,34 (m, 5 H); 4,57 (s, 2 H); 4,47 (s, 2 H); 3,35 (s, 3 H).

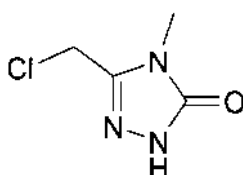
Etapa 8 (b): 5-(hidroximetil)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**8-3**)



5 A una suspensión de 5-[(benciloxi)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**8-2**; 4,20 g; 19,2 mmol) en EtOH (84 ml) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (20 % en peso; 2,02 g; 2,87 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Una filtración a través de Solka Floc y una concentración a vacío proporcionaron 2,33 g (18,1 mmol; 94 %) del compuesto del título con una pureza suficiente para ser usado directamente. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO): δ 11,53 (s, 1 H); 5,51 (t, J = 5,7 Hz, 1 H); 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2 H); 3,17 (s, 3 H).

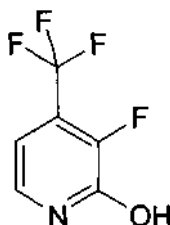
10

Etapa 8 (c): 5-(clorometil)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**8-4**)



15 A una suspensión de 5-(hidroximetil)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**8-3**; 2,33 g; 18,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (47 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,52 ml; 20,7 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Después de una concentración a vacío, el residuo resultante se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO): δ 11,87 (s, 1 H); 4,75 (s, 2 H); 3,21 (s, 3 H).

20 Etapa 8 (d): 3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (**8-5**)



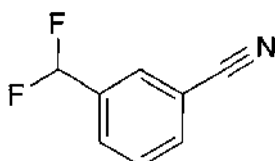
25 Una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometil) piridina (5,00 g; 30,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se enfrió hasta 0 °C, después se añadieron metiltrióxorrénio (VII) (0,062 g; 0,249 mmol) y peróxido de hidrógeno (al 30 %; 6,2 ml; 61 mmol) y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de MnO<sub>2</sub> (5 mg) y 30 minutos de agitación adicionales. Después de diluir con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional, la mezcla se filtró a través de Solka Floc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para proporcionar el 1-óxido de 3-fluoro-4-(trifluorometil) piridina con una pureza suficiente para ser usado directamente. El N-óxido (3,70 g; 20,4 mmol) se disolvió en anhídrido trifluoroacético (21,6 ml; 153 mmol) en una bomba de hidrogenación y se calentó a 85 °C durante 15 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió agua, seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido hasta pH 9. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc y Me-THF, y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash (desde 70:30 hasta 0:100 de hexanos:EtOAc) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa.

30

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona): δ 11,48 (s, 1 H); 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 6,39 (t, J = 6,2 Hz, 1 H).

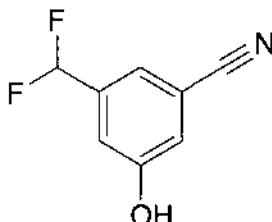
35

Etapa 8 (e): 3-(difluorometil) benzonitrilo (**8-6**)



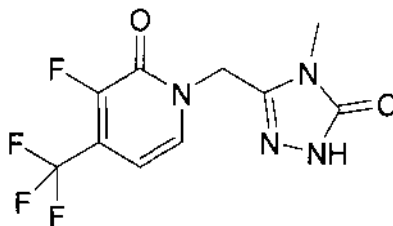
A una solución de 3-cianobenzaldehído (1,00 g; 7,63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38 ml) se añadió DAST (1,01 ml; 7,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 1 N acuoso y se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 8,09 (s, 1 H); 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,80 - 7,71 (m, 1 H); 7,12 (t, J = 55,4 Hz, 1 H).

Etapa 8 (e): 3-(difluorometil)-5-hidroxibenzonitrilo (**8-7**)



El compuesto del título se preparó mediante el uso de una modificación de la etapa 4 (a), sustituyendo el 1-cloro-3-yodobenceno por 3-(difluorometil) benzonitrilo (**8-6**) y hexanos como disolvente con MTBE. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 10,69 (s, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 7,32 (s, 1 H); 7,26 (s, 1 H); 7,02 (t, J = 55,4 Hz, 1 H).

Etapa 8 (f): 3-fluoro-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (**8-8**)



A una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometil) piridin-2-ol (**8-5**; 50 mg; 0,34 mmol) en dioxano 1,7 ml se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51 mg; 0,373 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió 5-(clorometil)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**8-4**; 68 mg; 0,373 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una ISCO CombiFlash proporcionó el compuesto del título. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,14 (s, 1 H); 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 4,7 Hz, 1 H); 5,40 (s, 2 H); 3,41 (s, 3 H).

Etapa 8 (g): 3-(difluorometil)-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi) benzonitrilo (**8-1**)

Una mezcla de 3-fluoro-1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (**8-8**; 30 mg; 0,103 mmol), 3-(difluorometil)-5-hidroxibenzonitrilo (**8-7**; 34,7 mg; 0,205 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28,4 mg; 0,205 mmol) se calentó a 75 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una HPLC dirigida a la masa proporcionó 2,1 mg (0,0048 mmol; 4,6 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,70 (s, 1 H); 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,57 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 55,2 Hz, 1 H); 6,69 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 3,10 (s, 3 H).

## EJEMPLO 9

### Ensayo ECL para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH

Se llevó a cabo un ensayo para determinar la inhibición *in vitro* de la transcriptasa inversa del VIH por parte de los compuestos de la presente invención como sigue: se combinó la enzima RT del VIH-1 (0,1 nM) con inhibidor o con DMSO (10 %) en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, ditiotreitól 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 6 mM, KCl 80 mM, CHAPS al 0,025 %, EGTA 0,1 mM), y la mezcla se incubó previamente durante 30 minutos a la temperatura ambiente en placas de microtitulación (Corning Costar #3365). Se iniciaron 50 μl de las mezclas de reacción con una combinación de cebador-sustrato del molde (concentración final de 5 nM) y dNTPs (dNTPs 0,6 μM, Rutenio-dUTP 20 nM). El sustrato del ácido nucleico heterodimérico fue generado mediante la hibridación del cebador de ADN biotinilado-pD500 (obtenido en Integrated DNA Technologies) con t500, un molde de ARN de 500 nucleótidos creado mediante una transcripción *in vitro* (véase Shaw-Reid et al., J. Biol. Chem., 278: 2777 - 2780). Después de una

incubación de 90 minutos a 37 °C, las reacciones se inactivaron con 60 µl de tampón de inactivación que contiene EDTA 0,05 M, BSA al 0,7 %, Tween-20 al 0,07 % y azida de sodio al 0,017 % en PBS. Después de una incubación de 10 minutos se transfirieron 50 µl de la reacción inactivada a una placa estándar de MesoScale Discovery (MSD) Avidin, bloqueada previamente durante 1 hora con bloqueante A al 5 % (de MSD). La placa se dejó a continuación a la temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se lavó 3 veces con 200 µl por pocillo de PBS. Se añadieron 150 µl de tampón de lectura T 1x (MSD) y la placa se leyó con el Sector Imager 6000 (MSD). Los compuestos representativos de la presente invención muestran una inhibición de la transcriptasa inversa enzima en este ensayo. Por ejemplo, en el ensayo se ensayaron los compuestos del título establecidos anteriormente en los Ejemplos 1 - 8, y se averiguó que tenían unos valores porcentuales de inhibición a 100 nM según se establece en la Tabla B, a continuación.

Tabla B

Ejemplo N°	Ensayo ECL (WT) % de inhibición a 100 nM
1-1	85
2-1	75
3-1	75
4-1	90
5-1	75
6-1	90
7-1	77
8-1	75
WT = natural	

EJEMPLO 10

15 Ensayo de inhibición de la replicación del VIH

Los ensayos de inhibición de la infección aguda por VIH-1 de células de linfoides T (denominado alternativamente en este documento "ensayo de diseminación") se llevaron a cabo de acuerdo con Vacca, J. P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 1994, 91: 4096. Los compuestos representativos de la presente invención mostraron una inhibición de la replicación del VIH en el ensayo que empleaba el VIH-1 natural. Por ejemplo, se averiguó que los compuestos establecidos en los Ejemplos 1 a 8 tenían unos valores de la CIC<sub>95</sub> según se establece en la Tabla C. Los compuestos también se ensayaron mediante el uso de una variante del ensayo mediante el uso de cepas del VIH que contienen los mutantes K103N e Y181C, y se averiguó que había un cambio menor de 20 veces con respecto al tipo natural en todos los casos.

Tabla C

Ejemplo N°	CIC <sub>95</sub> (nM) diseminada (WT) (50 % de NHS)	CIC <sub>95</sub> (nM) diseminada (WT) (10 % de FBS)
1-1	19	--
2-1	26	--
3-1	15	--
4-1	12	--
5-1	10	--
6-1	--	5,1
7-1	23	--
8-1	--	7,3
WT = natural		

EJEMPLO 11

30 Citotoxicidad

La citotoxicidad se determinó mediante el examen microscópico de las células de cada pocillo en el ensayo de diseminación, en el que un analista experimentado observó cada cultivo para evaluar cualquiera de los siguientes cambios morfológicos en comparación con los cultivos de control: desequilibrio en el pH, anomalías celulares, citostática, citopática o cristalización (es decir, el compuesto no es soluble o forma cristales en el pocillo). Los compuestos representativos de la presente invención no mostraron citotoxicidad hasta la dosis más alta estudiada en estos ensayos a las concentraciones o por encima de su valor de CIC<sub>95</sub> en el ensayo de diseminación. Por

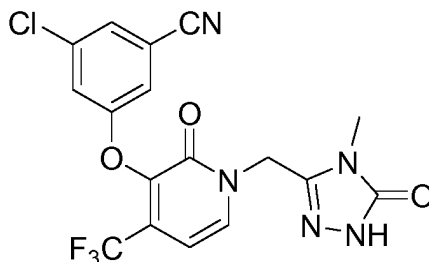
ejemplo, los compuestos del título de los Ejemplos 1 a 8 no mostraron citotoxicidad hasta 125 nM.

Aunque la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente divulgación, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, la práctica de la divulgación engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran en el ámbito de las siguientes reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un agente anti-VIH seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antiviricos, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos contra el VIH.

10

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente anti-VIH es un agente antivirico seleccionado del grupo consistente en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de integrasa del VIH, inhibidores no nucleosidicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosidicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH e inhibidores de la entrada del VIH.

15

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente anti-VIH son uno o más antivirales contra el VIH seleccionados entre:

abacavir,
abacavir + lamivudina,
abacavir + lamivudina + zidovudina,
amprenavir,
atazanavir,
zidovudina,
darunavir,
zalcitabina,
didanosina,
didanosina con un recubrimiento entérico,
delavirdina,
efavirenz,
efavirenz + emtricitabina + tenofovir fumarato de disoproxilo,
emtricitabina,
emtricitabina + tenofovir fumarato de disoproxilo,
emvirina,
enfuvirtida,
etravirina,
fosamprenavir cálcico,
indinavir,
lamivudina,
lamivudina + zidovudina,
lopinavir
lopinavir + ritonavir,
maraviroc,
nelfinavir,
nevirapina,
raltegravir,
ritonavir,
saquinavir,
estavudina,
tenofovir fumarato de disoproxilo,
tipranavir,
vicriviroc

20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el agente anti-VIH son uno o más antivirales contra el VIH seleccionados entre lamivudina y tenofovir fumarato de disoproxilo.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el antiviral anti-VIH es lamivudina.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el antiviral anti-VIH es tenofovir fumarato de disoproxilo.
- 5 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, para su uso en la profilaxis o en el tratamiento de una infección por el VIH, o para la profilaxis, el tratamiento o el retraso en la aparición del SIDA en un sujeto que lo necesita.
- 10 8. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una infección por el VIH, o para la profilaxis, el tratamiento o el retraso en la aparición del SIDA en un sujeto que lo necesita.